



Localizador: 16025

# Actualización y recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la rosácea en Latinoamérica

## Update and recommendations for the diagnosis and treatment of rosacea in Latin America

Patricia Troielli,\* Francisco Manuel González Otero,† José Manuel Ríos Yuil,§  
Osvaldo Tomás Vázquez Martínez,|| Juan Guillermo Pabón Montoya,¶ Mónica Ibarra,\*\*  
Ramón Fernández Bussy,‡‡ Ricardo Quiñones Venegas,§§ María Isabel Barona,||| André Piancastelli,™  
Margarita Larralde,\*\*\* Daniel Alcalá P,‡‡‡ Luiz Maurício Costa Almeida,§§§ Esperanza Meléndez,|||  
María Teresa Molina Cáceres,™™ Luis Torezan,\*\*\*\* Vicente Torres Lozada††††

\* Facultad de Medicina,  
Universidad de Buenos Aires,  
Argentina.

† Servicio de Dermatología  
del Hospital Universitario de  
Caracas, Venezuela.

§ Universidad Latina e  
Interamericana y de Panamá.

|| Hospital Universitario de  
la Universidad Autónoma  
de Nuevo León, Monterrey,  
México.

¶ Clínica de Marly, Bogotá,  
Colombia.

\*\* Facultad de Medicina,  
Universidad de Buenos Aires,  
Argentina.

‡‡ Hospital Centenario,  
Universidad Nacional de  
Rosario, Argentina.

§§ Instituto Dermatológico de  
Jalisco, México.

||| Centro Médico Imbanaco,  
Cali, Colombia.

¶ Hospital de Policía Militar  
de Minas Gerais, Brasil.

\*\*\* Hospital Alemán,  
Universidad de Buenos Aires,  
Argentina.

††† Centro Dermatológico  
Pascua, Ciudad de México,  
México.

§§§ Facultad de Ciencias  
Médicas de Minas Gerais y  
de Belo Horizonte, Brasil.

||| Clínica Bonadona,  
Colombia.

™ Hospital Clínico de la  
Universidad de Chile.

\*\*\*\* Facultad de Medicina,  
Universidad de San Pablo,  
Brasil.

†††† Hospital Juárez, México.

Conflicto de intereses: «El grupo de expertos ha promovido, en colaboración con Galderma, el presente proyecto. Galderma no ha participado en el contenido ni en la redacción del presente artículo»

### RESUMEN

La rosácea es una enfermedad inflamatoria crónica que se presenta con eritema centroracial permanente, con episodios transitorios de intensificación asociados a factores desencadenantes y otros síntomas y signos variados. A nivel mundial, son escasas las publicaciones sobre la epidemiología de la rosácea y, particularmente, en Latinoamérica. Existe la necesidad de un nuevo método de clasificación y gradación de la severidad de la rosácea, con herramientas de evaluación eficaces, confiables, reproducibles y de fácil manejo. Un abordaje terapéutico dirigido a los síntomas y signos presentes asociado a la correcta identificación del grado de comorbilidad emocional del paciente puede brindar una rápida resolución y mejoría del cuadro clínico aumentando la adherencia al tratamiento. Estas recomendaciones han sido elaboradas con base en la revisión de la evidencia científica sobre el diagnóstico y tratamiento de la rosácea y discutidas por el grupo de expertos dermatólogos de diferentes países de Latinoamérica.

### ABSTRACT

Rosacea is a chronic inflammatory disease that occurs with permanent central facial erythema and transient episodes of intensification induced by triggers and associated to varied symptoms and signs. Globally, there are few publications on the epidemiology of rosacea, particularly in Latin America. There is a need for a new method of classification and grading of the severity of rosacea, with tools of effective, reliable, reproducible and easy to use evaluation. A therapeutic approach aimed at symptoms and signs associated with the correct identification of the degree of emotional patient comorbidity can provide a quick resolution and clinical improvement increasing adherence to treatment. These recommendations have been developed based on the review of the scientific evidence on the diagnosis and treatment of rosacea and discussed by the expert panel of dermatologists from different Latin American countries.

### INTRODUCCIÓN

Estas recomendaciones han sido elaboradas por expertos dermatólogos de diferentes países de Latinoamérica con base en la discusión y análisis de la evidencia sobre el diagnóstico y tratamiento de la rosácea en la bibliografía existente.

El objetivo de esta publicación es promover mejoras en la práctica del diagnóstico y tra-

tamiento de los individuos con rosácea para optimizar el beneficio de la intervención del médico dermatólogo.

En este sentido, las recomendaciones que en este trabajo se publican constituyen un aporte al desarrollo de estudios en Latinoamérica a fin de validar instrumentos para la clasificación y epidemiología de los individuos con rosácea e identificar las necesidades relacionadas con la calidad de vida y el acceso a los nuevos tratamientos.



## DEFINICIÓN

La rosácea es una enfermedad inflamatoria crónica que se presenta con eritema centrofacial permanente, con episodios transitorios de intensificación asociados a factores desencadenantes y otros síntomas y signos variados.<sup>1</sup> También puede afectar áreas cutáneas extra faciales como el cuero cabelludo, el cuello, el pabellón auricular, el tórax anterior y los ojos.<sup>1</sup>

Si bien se reconoce el papel de la inmunidad innata y la disfunción de los mecanismos de respuesta neurogénica y vascular en la piel, la patogenia no está totalmente dilucidada.

En el 2002, el *National Rosacea Society Expert Committee* (NRSEC), teniendo en cuenta las manifestaciones cutáneas, definió los criterios diagnósticos de la rosácea por la presencia de uno o más hallazgos primarios: eritema difuso persistente o transitorio de la cara, *flushing*, telangiectasias, pápulas y pústulas, que pueden estar asociados a uno o más hallazgos secundarios: ardor o prurito, placas, sequedad, edema, localización extra facial, cambios fimatosos, hipertróficos en la nariz, y lesiones oculares.

En los últimos años, dermatólogos referentes en el estudio de la rosácea coinciden en considerar al eritema centrofacial permanente con diferentes grados de severidad y al *flushing* asociado a factores desencadenantes como hallazgos clínicos definitorios de rosácea, y al rinofima como un signo patognomónico de la misma; destacan la importancia del diagnóstico precoz de la rosácea ocular asociada o no a la forma cutánea como un subtipo clínico más, que puede estar presente en el 50% de los pacientes.

## EPIDEMIOLOGÍA

A nivel mundial, son escasas las publicaciones sobre la epidemiología de la rosácea, particularmente en Latinoamérica. Los datos epidemiológicos sugieren que existe una predisposición genética en los individuos con rosácea, asociada a factores extrínsecos e intrínsecos que modifican la expresión fenotípica de la enfermedad.<sup>2</sup>

La prevalencia de la rosácea en estudios fuera de Latinoamérica se ubica entre 2 a 10%.<sup>3,4</sup> Esta amplitud en el rango de prevalencia se establece por la dificultad de comparar estudios con diferentes metodologías, población general y poblaciones seleccionadas de centros dermatológicos, con distintas percepciones sociales y culturales de la enfermedad.<sup>5</sup>

En Latinoamérica, más precisamente en Lima, Perú, sobre una población de 3,298 pacientes en un hospital general, se encontró una prevalencia de 2%, sin identificar

los subtipos de rosácea.<sup>6</sup> En Colombia se realizó un estudio de la prevalencia de rosácea en la consulta dermatológica en las ciudades de Barranquilla, Bogotá, Bucaramanga, Cali y Medellín; los datos, próximos a publicarse, alcanzan una prevalencia de 2.8%, superior a lo reportado por Gutiérrez y colaboradores en Perú.

La rosácea es más prevalente en mayores de 30 años de edad y se desconoce la prevalencia en niños<sup>5,7</sup> debido a que la mayoría de los estudios se realizan en poblaciones adultas.<sup>5</sup> En una muestra con más de 60,000 casos, 10% de los sujetos fueron menores de 20 años.<sup>8</sup>

La rosácea pareciera ser más frecuente en mujeres. En un reciente estudio aleatorizado llevado a cabo en Alemania y Rusia, de 1,113 casos de rosácea sobre una población de 6,065 personas, se encontró que 61% eran mujeres, con una edad promedio de 41.8 años; 21% eran menores de 30 años, 34% estaban en el rango de 30-39 años, 27% en el rango de 40-49 años, 34% en el rango de 50-59 años y el 3% era mayor de 60 años.<sup>9</sup> En el Reino Unido, en una población general de 60,000 casos de rosácea, el 62% correspondió a mujeres.<sup>8</sup> Sin embargo, en un estudio de cohorte de rosácea, el más grande realizado en Alemania, sobre una población general de 91,000 personas, la prevalencia de rosácea fue de 2.4% para hombres y 2.1% para mujeres.<sup>10</sup>

En Brasil se realizaron dos estudios publicados en conjunto en los cuales se hallaron 96 casos de rosácea. En los dos estudios, más de 60% de los casos eran mujeres, con una edad media de 48.7 años. Los fenotipos más frecuentes fueron el III, con 52.9%, seguido del II, con 38.5%, y menos frecuentes, el fototipo V, con 5.9%, y el IV, con 2.9%.<sup>11</sup> Esta baja prevalencia en la piel de color podría estar relacionada con la dificultad del diagnóstico que ofrecen los fototipos altos, pues el eritema y las telangiectasias no suelen ser evidentes en individuos de piel de color.

La rosácea es prevalente en pacientes de piel blanca, de origen caucásico; es menos frecuente en los individuos de origen africano o piel negra. Al-Dabagh y colaboradores analizaron la prevalencia de rosácea en la piel de color con datos obtenidos de las consultas dermatológicas en un centro de los Estados Unidos de América, desde 1993 hasta 2010. De los sujetos diagnosticados con rosácea, 2% eran de piel de color, 2.3% eran de origen asiático y 3.9% eran hispanos o latinos, prevalencia que no varió con el transcurso del tiempo.<sup>12</sup>

## DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN

En la actualidad, la clasificación y el diagnóstico de la rosácea es materia de revisión. El sistema de clasificación

de la *National Rosacea Society* (NRS), vigente desde el año 2002 y revisado en 2004, ha tratado de unificar los criterios diagnósticos entre clínicos e investigadores (Tabla 1).<sup>1,13,14</sup> De esto surge la clasificación basada en los cuatro subtipos de rosácea: eritematotelangiectásica, papulopustulosa, fimatosa y ocular.

Diferentes autores han considerado que esta clasificación no expresa de manera adecuada la variabilidad de los signos y síntomas que están presentes en los pacientes y no establece el grado de severidad de los mismos en el eritema centrorfacial, las telangiectasias, el *flushing*, las lesiones inflamatorias y el rinofima al momento del diagnóstico. Sus limitaciones dificultan la correcta evaluación e inclusión de individuos en los estudios epidemiológicos, y pueden conducir a error en aquellos casos con superposición de subtipos o en sujetos que presentan como única manifestación los cambios fimatosa o el compromiso ocular, que son hallazgos secundarios.

Contar con una escala de gradación de severidad de los síntomas de leve a moderado, de moderado a severo, resulta apropiado y de utilidad,<sup>1,24</sup> ya que es frecuente observar en las personas con rosácea la progresión en la severidad de las lesiones tanto más que el pasaje de un subtipo clínico a otro.<sup>18,25</sup> Según los estudios publicados, los subtipos eritematotelangiectásico y papulopustuloso son los más frecuentes, pero un escaso número de pacientes evoluciona de un subtipo a otro, a excepción de la presencia de lesiones inflamatorias papulopustulosas, que preceden a los cambios fimatosa en la mayoría de los individuos.<sup>26</sup>

En la revisión de Cochrane del año 2015, si bien aparecen diez estudios que basan la clasificación en los subtipos de rosácea, en los últimos años han aparecido publicaciones de autores como Blount, Pelletier, Del

Rosso, Elweski, Lanoue y Goldemberg, que consideran los signos y síntomas como formas oligosintomáticas o combinadas para la evaluación de la severidad y la elección del tratamiento.

Recientemente, un grupo de expertos en rosácea de varios países se ha reunido para establecer un nuevo método de clasificación y gradación de la severidad de la rosácea. Se consideró la necesidad de crear herramientas de evaluación eficaces, reproducibles y de fácil manejo tanto en la consulta del sujeto como en los estudios de investigación.

Los expertos concluyen que el abordaje terapéutico dirigido a los síntomas y signos presentes asociados a la correcta identificación del grado de comorbilidad emocional de la persona puede brindar una rápida resolución y mejoría del cuadro clínico, aumentando la adherencia al tratamiento.

Tomando como base los hallazgos clínicos, el NRSEC definió los diferentes cuatro subtipos de rosácea<sup>1,13</sup> que se describen a continuación:

- Subtipo I: Rosácea eritematotelangiectásica.
- Subtipo II: Rosácea papulopustulosa.
- Subtipo III: Rosácea fimatosa.
- Subtipo IV: Rosácea ocular.

### Subtipo I: Rosácea eritematotelangiectásica (RET)

Es la forma de presentación más frecuente de la rosácea. La lesión que la caracteriza es el eritema centrorfacial difuso (ECD) y persistente. Cuando se presentan los brotes, el enrojecimiento transitorio o *flushing* exacerba la intensidad del ECD y puede presentarse con edema de grado variable.

Desde el punto de vista histopatológico, los hallazgos más frecuentes son aumento del tamaño de los capilares y vénulas localizados en la dermis superior, telangiectasias e infiltrado linfocitario perivascular y perifolicular, edema en dermis y, con frecuencia, elastosis solar. Este daño solar relaciona la severidad del ECD y las telangiectasias con la intensidad de la exposición solar.<sup>15,16</sup>

Las telangiectasias son frecuentes en este subtipo de rosácea, al igual que en el daño actínico crónico, pero no son imprescindibles para el diagnóstico de RET. La dermatoscopia puede ayudar a distinguir entre la telangiectasias lineales del fotoenvejecimiento y las de la rosácea, que adoptan un patrón poligonal.

La RET se puede extender en áreas extra faciales como las orejas, el cuello y el escote,<sup>17</sup> y presentar síntomas como prurito o ardor.

**Tabla 1. Criterios diagnósticos de la rosácea, definidos por el NRSEC en el 2002.**

Presencia de  $\geq 1$  de los siguientes hallazgos primarios  $\longrightarrow$

1. *Flushing*.
2. Eritema persistente.
3. Pápulas y pústulas.
4. Telangiectasias.

Puede incluir  $\geq 1$  de los siguientes hallazgos secundarios  $\longrightarrow$

1. Ardor o prurito.
2. Placas (áreas eritematosas engrosadas).
3. Aspecto seco.
4. Edema.
5. Manifestaciones oculares.
6. Localización extra facial.
7. Lesiones fimatosa.

### Subtipo II: Rosácea papulopustulosa (RPP)

Es la segunda forma de presentación más frecuente de la rosácea. Se caracteriza por la presencia de pápulas y/o pústulas eritematosas localizadas predominantemente en la región centrofacial y se acompaña de eritema centrofacial en grado de intensidad variable. Su curso es crónico, recurrente, en algunos casos severo, y se asocia con edema duro o blando a predominio de la región centrofacial. Las pápulas y/o pústulas y el edema se pueden presentar en otras zonas de la cara, sobre todo en áreas periorificiales y, menos a menudo, en tórax anterior. Las telangiectasias son menos comunes que en el subtipo I.

El diagnóstico diferencial predominante es con acné, pero en la rosácea los comedones no están presentes. Solamente es necesaria una biopsia si existen dudas con respecto al diagnóstico clínico.

Los hallazgos histopatológicos más relevantes son cambios epidérmicos tales como paraqueratosis, exocitosis, acantosis y células inflamatorias epidérmicas. En las pápulas se observa un intenso infiltrado inflamatorio perivascular y perifolicular que contiene linfocitos, plasmocitos y neutrófilos en la dermis superficial y media. Las lesiones pustulosas, por lo general, tienen una acumulación superficial de neutrófilos. También pueden estar presentes las telangiectasias y daño solar.<sup>15,18</sup>

### Subtipo III: Rosácea fimatosa

Es más frecuente en hombres que en mujeres. Se presenta como un engrosamiento de la piel, eritematoso y edematoso, en el estadio temprano inflamatorio. Progresa con proliferación de tejido fibroso y glándulas sebáceas, acentuación de los orificios foliculares con tapones de sebo y queratina que drenan un material untuoso, maloliente.

En griego, el término «*phyma*» significa tumefacción, bulbo o masa,<sup>19</sup> y así es como se manifiestan las lesiones en su estadio tardío, no inflamatorio, con una piel seborreica, engrosada; la zona afectada se hipertrofia, con pápulas, pústulas, nódulos, masas lobuladas o tumores, fibrosis acentuada con incremento de los orificios foliculares y las telangiectasias son comunes.<sup>17,20</sup> Suele acompañarse de signos de rosácea RET y RPP.

Si bien las lesiones se pueden presentar en cualquier área de la cara, lo habitual es su localización en la nariz (rinofima), aunque se pueden encontrar en el mentón (gnatofima), la frente (metofima), la oreja (otofima) o los párpados (blefarofima).<sup>17,21</sup>

Los hallazgos histopatológicos se caracterizan en el estadio inicial por inflamación, y en estadio tardío por fibrosis, hiperplasia sebácea e hipertrofia de los folículos sebáceos; los ductos excretores están llenos de material sebáceo, detritus inflamatorio y telangiectasias.<sup>22</sup>

En la actualidad, se consideran dos estadios de rinofima para su tratamiento, el inflamatorio y el no inflamatorio.

### Subtipo IV: Rosácea ocular

Afecta por igual a hombres y mujeres. Es una patología frecuente subdiagnosticada: se estima que ocurre en 50% de los pacientes con rosácea, dependiendo de si los estudios fueron realizados por dermatólogos u oftalmólogos.<sup>18,23</sup> La rosácea ocular no siempre acompaña a las lesiones cutáneas, a las cuales puede preceder hasta en 20% de los casos. Tanto los brotes como la gravedad de los síntomas de la rosácea ocular pueden ser independientes de los hallazgos cutáneos.<sup>1</sup>

El diagnóstico de rosácea ocular es eminentemente clínico. Desde 2002, el NRSEC señala que el diagnóstico debe ser considerado cuando los individuos tienen en sus ojos uno o más de los siguientes signos o síntomas: apariencia de ojos llorosos o enrojecidos, sensación de cuerpo extraño, ardor o escozor, sequedad, picazón, fotosensibilidad, visión borrosa, telangiectasias en la conjuntiva y borde de los párpados, eritema periocular y palpebral.<sup>1,13</sup> Se consideran signos específicos la inyección interpalpebral y las telangiectasias marginales, siendo la blefaritis, la conjuntivitis y la irregularidad de los bordes de los párpados menos específicos. El chalación y los orzuelos son también síntomas comunes de rosácea y frecuentes en la rosácea infantil. La afectación grave ocular es muy infrecuente, aunque pueden observarse alteraciones corneales (queratitis punctata, infiltración corneal, úlceras).

## PATOGENIA

Los sujetos con rosácea presentan alteraciones en componentes del sistema inmune innato. Se han identificado concentraciones elevadas de catelicidina (CAMP), uno de los principales péptidos antimicrobianos del sistema inmune innato, y de calicreína 5 (KLK5), la enzima serina proteasa que realiza el clivaje de la CAMP para producir su forma activa (LL-37).<sup>28-34</sup> La LL-37 ha demostrado tener un rol central en el desarrollo de la rosácea.<sup>1-4</sup> El receptor 2 de tipo Toll (TLR-2) también se encuentra en concentraciones elevadas, activando a la KLK5 para producir LL-37.<sup>28-32,35</sup> Por otra parte, se ha observado aumento de la actividad de

las metaloproteinasas de la matriz (MMP) 2 y 9. La MMP-9 aumenta las concentraciones de KLK5 al liberar este fragmento activo de su precursor. Los mastocitos parecen estar relacionados con el aumento de LL-37 a partir de la activación de MMP-9.<sup>28</sup>

Varios microorganismos han sido incriminados en la estimulación de las vías del sistema inmune innato que se encuentran alteradas en la rosácea.<sup>28</sup> Un estudio demostró que 80% de las biopsias de los pacientes con rosácea tenían *Demodex folliculorum*, en contraste con sólo 30% de los controles. Además, la densidad de la infestación era mayor en los individuos con rosácea.<sup>36</sup> Otros trabajos han demostrado la presencia de *Staphylococcus epidermidis* en las pústulas de los sujetos con rosácea.<sup>28,37</sup> La quitina del *D. folliculorum* y los antígenos del *S. epidermidis* activan al TLR-2, estimulando la vía de la KLK5.<sup>28-31</sup> El *Bacillus oleronius*, una bacteria endosimbionte del *D. folliculorum*, también contribuye en la fisiopatología al aumentar la producción de metaloproteinasa 9, del factor de necrosis tumoral y la interleucina 8.<sup>28</sup> La relación entre la rosácea y el *Helicobacter pylori* es controversial; sin embargo, se ha encontrado una mayor prevalencia de seropositividad y una alta tasa de cepas virulentas en las personas con rosácea.<sup>28,31</sup>

La exposición a la radiación ultravioleta (UV) actúa como un factor desencadenante y agravante en la rosácea. La RUV induce la activación de la respuesta inmune innata y la inflamación neurogénica en la piel. Aumenta la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS,) que activan los TLR-2 y propagan la cascada inflamatoria de la KLK5/CAMP. Además, causa daño vascular y alteración de la matriz dérmica mediante la activación exagerada de las MMP.<sup>28,32</sup> Como respuesta al daño por la radiación UV B y otros inductores de estrés en el retículo endoplásmico (ERE), la piel aumenta la producción de ceramidas (Cers), componentes de la barrera cutánea y efectores de varias vías de señalización intracelular. Las dosis tóxicas de radiación UV B provocan la apoptosis de los queratinocitos a través de este incremento en las ceramidas. Sin embargo, las dosis subtóxicas de radiación UV B permiten que dicho incremento en las Cers sea transformado en metabolitos activos como la esfingosina-1-fosfato (S1P), la cual activa una cascada de señalización intracelular que lleva al aumento de CAMP y de la LL-37. Este mecanismo —que, si bien, protege al queratinocito de la apoptosis mediada por la radiación UV en determinados pacientes— favorecería el desarrollo de la rosácea.<sup>38-40</sup>

Cuatro receptores vanilloides (TRPV) y el receptor 1 de ankirina (TRPA1) —de la familia de los termorreceptores de potencial transitorio— están activos en la rosácea, favoreciendo el desarrollo de rubor e hipersensibilidad

(quemazón) en respuesta al calor y la inflamación neurogénica.<sup>28,30</sup> Temperaturas altas, nocivas, con un umbral de activación  $\geq 42$  °C, como también estados de la piel con pH extracelular ácido, capsaicina, estimulan al TRPV. Este receptor se encuentra presente en las células neuronales inmunes cutáneas, las endoteliales, las no neuronales y, en particular, en la piel; se ha encontrado en los mastocitos, los queratinocitos, los folículos pilosos, los corpúsculos de Meissner y las células dendríticas, así como en adipocitos y sebocitos, siendo responsables de la vasodilatación.<sup>41</sup>

Como en toda patología inflamatoria de la piel, en la rosácea existe una alteración de la función de la barrera cutánea, con aumento de la pérdida transepidérmica de agua y deshidratación de la piel.<sup>28</sup> A esto se suma una disfunción de las glándulas sebáceas, con modificación en la composición de lípidos del sebo y desbalance del manto lipídico.<sup>28,42</sup> La alteración de la barrera cutánea es otro de los inductores de ERE, lo cual favorece el aumento de la actividad de las serina proteasas recientemente mencionadas, contribuyendo a la fisiopatología de la rosácea.<sup>28,30,42,43</sup>

Para varios autores, el modelo centrado en el ERE parece integrar todos los elementos descritos en la fisiopatología de la rosácea.<sup>30</sup> El aumento de la sensibilidad del ERE, de origen genético y con mayor prevalencia de rosácea en poblaciones del norte de Europa, determinaría que los inductores de ERE (radiación UV, alteración de la función de barrera, infección) faciliten una mayor producción del factor de transcripción activador 4 (ATF4) y de la esfingosina-1-fosfato (S1P), ambos activadores de la proteína kinasa activada por mitógeno p38 (p38 MAPK). El ATF4 también activa al factor A de crecimiento del endotelio vascular (VEGFA), favoreciendo la angiogénesis y la linfangiogénesis, y es activador del TLR-2, al igual que lo hacen los microorganismos y las ROS, con la consecuente transcripción del factor nuclear kappa B y posterior activación de la p38 MAPK.<sup>30,31,38-40,43</sup> La p38 MAPK fosforila y activa a la CCAAT/proteína alfa de unión al potenciador (C/EBP $\alpha$ ), la cual, a su vez, aumenta la expresión de CAMP y de osteopontina (OSN).<sup>30,38-40</sup> Como ya hemos mencionado, CAMP es procesada por la KLK5 para originar la LL-37, que ha sido relacionada con la activación del inflamósoma NLRP3 con aumento de la producción de IL-1 $\beta$ , activación de las células Th17 e inflamación.<sup>28-30</sup> La LL-37 también favorece la angiogénesis y la disfunción de las glándulas sebáceas. Por otra parte, el aumento de OSN ha sido relacionado con la disfunción de las glándulas sebáceas, la fibrosis y la formación de granulomas. La S1P, por mecanismo directo, a través de su receptor (S1PR) y unión al TRPV1, causa vasodilatación, rubor, y media la hipersensibilidad de la piel.<sup>28,30</sup>

## ROSÁCEA INFANTIL

La rosácea infantil es un trastorno poco frecuente, no reconocido y probablemente subdiagnosticado. Comparte con la forma observada en adultos características tanto clínicas como histopatológicas, con diferencias sutiles que deben ser tomadas en cuenta para un correcto abordaje diagnóstico y terapéutico.<sup>44,45</sup>

Los primeros reportes de «erupciones rosaceiformes» en la infancia datan de la década del setenta y fueron interpretadas como secundarias a la utilización de esteroides tópicos. En el año 1992, las doctoras Drolet y Paller comunicaron tres casos de rosácea infantil, con una respuesta adecuada al tratamiento antibiótico tópico y sistémico.<sup>46</sup>

Dada la frecuente asociación familiar que se observa en esta patología, se ha postulado una predisposición genética y se ha demostrado la concordancia en gemelos, así como la asociación con determinados haplotipos HLA.<sup>47,48</sup>

Desde el punto de vista clínico, se han descrito cuatro formas clínicas de rosácea infantil, similares a las observadas en el adulto: 1) eritematotelangiectásica, 2) papulopustulosa, 3) granulomatosa y 4) ocular. A diferencia de lo observado en los adultos, hasta el momento no se ha reportado ningún caso de rosácea fimatosa en la infancia, y algunos autores cuestionan la existencia de *flushing* en las formas pediátricas.<sup>44,45</sup>

El diagnóstico de la rosácea infantil debe sospecharse en todo niño que presente una erupción eritematosa, papulosa o pustulosa de evolución crónica y localizada a nivel de mejillas, mentón y/o surco nasolabial. Chamailard y colaboradores han propuesto criterios dermatológicos y oftalmológicos para el diagnóstico de esta entidad, debiendo reunir el paciente al menos dos de ellos. Los criterios dermatológicos están representados por *flushing* con eritema recurrente o persistente, telangiectasias faciales sin otra causa identificable, papulopústulas sin comedones y distribución en la zona convexa de la cara. Por otro lado, los criterios oftalmológicos incluyen chalación persistente, hiperemia conjuntival y queratitis.<sup>49</sup>

En los últimos años, ha cobrado notoriedad el granuloma facial aséptico idiopático (GFAI), considerado por muchos investigadores como una forma de rosácea granulomatosa. Esta entidad presenta un curso crónico y benigno; se observa exclusivamente durante la infancia, con un pico de incidencia a los cuatro años. Se ha comprobado que es una afectación más frecuente en niñas, con una relación hombre/mujer de 1:2. Clínicamente, se caracteriza por la presencia de nódulos eritematovioláceos, de consistencia blanda o duro-elástica, indoloros, que se localizan a nivel de mejillas. También se han reportado

casos localizados a nivel de los párpados. Por lo general, se trata de lesiones únicas, que evolucionan a la curación espontánea en un período de uno a dos meses. A nivel ecográfico, en la mayoría de las veces, se puede apreciar una lesión bien delimitada, hipoeoica y sin depósitos de calcio, pero se han reportado lesiones poco definidas.

Con respecto al origen de esta entidad, se han enunciado tres hipótesis. En primer término, el antecedente de picaduras de insectos u otra forma de traumatismo leve en la zona de la lesión. Se ha postulado que el granuloma aséptico facial idiopático podría representar una reacción de tipo cuerpo extraño frente a remanentes embriológicos en la dermis o quistes epidérmicos. Por último, varios autores sostienen que podría tratarse de una forma granulomatosa de rosácea. La asociación de esta entidad con chalación recurrente, telangiectasias a nivel facial y conjuntivitis, así como el antecedente familiar de rosácea y la respuesta adecuada al tratamiento con metronidazol, dan sustento a esta última teoría.<sup>50-55</sup>

Los diagnósticos diferenciales de la rosácea infantil son acné vulgar, foliculitis, dermatitis periorificial, lupus eritematoso sistémico y síndrome de Haber, que asocia una erupción rosaceiforme con lesiones queratósicas en el tronco y cicatrices puntiformes a nivel facial.<sup>56-58</sup> En el diagnóstico diferencial del GFAI deben considerarse chalación, acné noduloquístico oligosintomático, quiste epidérmico y dermoide, xantogranuloma, hemangioma, nevo de Spitz, leishmaniasis, piodermis e infecciones por hongos y micobacterias. Los antecedentes familiares de rosácea y la coexistencia de lesiones a nivel ocular orientan fuertemente hacia el diagnóstico de rosácea infantil y de GFAI. La frecuente asociación de GFAI con dermatitis periorificial y la evolución a rosácea han sido consideradas como parte del espectro de una misma entidad.

Las tetraciclinas, de uso frecuente en el tratamiento de la rosácea del adulto, se encuentran formalmente contraindicadas en niños menores de 12 años, dado que existe la posibilidad de que produzcan coloración permanente del tejido dentario durante cursos breves e, incluso, hipoplasia dental. En su lugar, se obtienen excelentes resultados con el metronidazol. El mismo se indica en forma tópica al 0.75% una o dos veces por día en los tipos eritematotelangiectásico, así como también por vía oral en la forma papulopustulosa y granulomatosa. La eritromicina es un agente monoterápico efectivo cuando se utiliza en niños a una dosis de 30 mg/kg/día por vía oral, sin causar efectos adversos. En la mayor parte de los pacientes, el GFAI tiene una resolución espontánea, de uno a dos meses, sin secuelas, gracias a la cual se evitan procedimientos quirúrgicos invasivos. En pocos indivi-

duos, a fin de acortar el tiempo de evolución y el riesgo de cicatriz residual, la indicación de metronidazol por vía oral ha sido de utilidad en el abordaje del GFAI. La dosis de metronidazol en ambas patologías es de 15mg/kg/d.<sup>59</sup>

## DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Los criterios establecidos para el diagnóstico de la rosácea han sido eritema facial difuso permanente, eritema facial transitorio agravado por desencadenantes (*flushing*), pápulas, pústulas y telangiectasias.<sup>1,20</sup>

En los sujetos de piel de color, fototipos altos IV-VI, la rosácea puede ofrecer dificultad en el diagnóstico. El eritema suele ser no evidente y los pacientes no se encuentran afectados por su presencia. En estos casos, el médico deberá considerar el diagnóstico diferencial de rosácea cuando existan episodios de *flushing*, calor, síntomas oculares o una erupción sin comedones.<sup>12</sup>

En la actualidad, al no existir pruebas de laboratorio específicas que confirmen el diagnóstico clínico de la rosácea, las características clínicas, síntomas, signos y el interrogatorio sobre la historia natural de la enfermedad y los factores que precipitan o mejoran los episodios de eritema son primordiales para establecer el diagnóstico definitivo.<sup>60</sup>

A fin de excluir otras patologías que clínicamente se asemejan, se debe corroborar, al momento de la consulta, la presencia o no de telangiectasias, la ausencia de comedones, la existencia o no de lesiones inflamatorias y fimas, la frecuencia y duración de los brotes.<sup>61</sup> También se deberá tener presente que diversas entidades pueden simular subtipos o variantes, o pueden coexistir en el mismo paciente, siendo difícil establecer un diagnóstico definitivo de rosácea (Tabla 2).<sup>17</sup>

Tabla 2. Diagnósticos diferenciales de rosácea.

- Acné
- Demodicosis
- Dermatitis seborreica (DS)
- Dermatitis periorifical
- Dermatitis por contacto (DC)
- Enfermedades sistémicas asociadas a *flushing*: policitemia vera, mastocitosis, síndrome de vena cava superior
- Foliculitis (micótica, bacteriana)
- Fotodermatitis
- Fotoenvejecimiento
- Lupus eritematoso y otras enfermedades autoinmunes
- Pioderma facial (PF)
- Síndrome carcinoide
- Otros: queratosis rubra pilaris, eritematomelanosos facial, enfermedad de Morbihan

## Acné

Tanto la rosácea como el acné se acompañan de pápulas y pústulas, pero de forma característica, en la rosácea no hay comedones. Son pocos los casos de individuos con rosácea que, inicialmente, presentan pápulas y pústulas previas al cuadro de eritema y telangiectasias.<sup>62</sup> Aunque el acné es más frecuente en adolescentes y la rosácea en adultos, la presencia de acné es cada vez más frecuente en mujeres adultas, lo que puede generar confusión.<sup>62</sup> Algunos sujetos con acné pueden presentar el eritema característico de la rosácea, coexistiendo ambas patologías.

## Demodicosis

El *Demodex folliculorum* es un ectoparásito microscópico que forma parte del microbioma cutáneo como comensal. Se reconoce su participación en el desarrollo de dermatosis faciales y es tema de estudio en los últimos años.

Según la clasificación propuesta por Plewig y Chang, se consideran dos tipos de demodicosis: primaria y secundaria. La infestación por *Demodex folliculorum* puede dar lugar a una dermatosis con diferentes características clínicas, a la que se conoce como «demodicosis primaria» por su evolución y la rápida respuesta a los tratamientos acaricidas. Las diferentes formas clínicas son espinulosa, papulopustulosa, periorifical y noduloquística, con diferente grado de severidad, y ofrecen mayor dificultad en el diagnóstico diferencial con rosácea. Las demodicosis secundarias se presentan asociadas a alteraciones metabólicas, inmunosupresión, drogas o dermatosis faciales como acné o rosácea.<sup>66</sup>

Los hallazgos histológicos muestran dilatación folicular, infiltrado linfocítico y la presencia de demódex. El tratamiento con acaricidas, ivermectina y metronidazol tópico resulta efectivo en la mayoría de los pacientes. En la demodicosis secundaria, está indicado el tratamiento de mantenimiento con acaricidas específicos para favorecer la resolución de la dermatosis.<sup>65,67</sup>

Tanto en las formas primarias como en las secundarias, la dermatoscopia de luz polarizada es una herramienta útil para el diagnóstico de infestación y para evaluar la respuesta al tratamiento.

## Dermatitis seborreica (DS)

El eritema en la región centrofacial es característico de la DS. Sin embargo, esta patología, a diferencia de la rosácea, presenta escama y prurito, compromiso de surcos y pliegues, y afecta generalmente la piel del cuero cabelludo

y las cejas.<sup>14</sup> La coexistencia de rosácea y DS ocurre en el 26% de los pacientes, y el 28% de éstos presenta compromiso de la piel del cuero cabelludo.<sup>63</sup>

### **Dermatitis periorificial, inducida o no por esteroides**

Es una afectación peribucal, perinasal y periocular con pequeñas pápulas eritematosas monomorfas de aspecto translúcido, aisladas o confluentes. Puede estar asociada o no al uso de esteroides tópicos. El eritema perilesional severo se relaciona con el uso de corticosteroides.

### **Dermatitis por contacto (DC)**

La dermatitis por contacto facial, al desencadenar en eritema, puede simular rosácea, con ardor y prurito. Sin embargo, la aparición aguda del proceso, la falta de antecedentes de eritema facial previo, la ocurrencia de un factor desencadenante tópico (por ejemplo, el uso de cosméticos, etcétera) y el prurito severo ayudan al diagnóstico diferencial.

### **Enfermedades sistémicas asociadas a flushing**

Enfermedades como la policitemia vera, la mastocitosis y el síndrome de vena cava superior pueden estar asociados a *flushing*. Para distinguirlas de la rosácea, se deberán tener en cuenta la evolución de la enfermedad, las características clínicas y los hallazgos de laboratorio.<sup>26,64</sup>

### **Fotodermatosis**

Las fotodermatosis como la dermatitis actínica y la erupción polimorfa lumínica pueden presentar pápulas y placas con eritema y edema, sobre todo en pacientes de piel blanca. El prurito es muy intenso y ambas entidades se pueden diagnosticar con base en el antecedente de agravamiento con la luz y la afectación de otras áreas como los brazos, los antebrazos y el escote, de manera conjunta con el daño en los labios, la conjuntiva ocular y la ausencia de cejas.<sup>60</sup>

### **Fotoenvejecimiento**

La rosácea eritematotelangiectásica debe distinguirse del daño actínico crónico en individuos de piel blanca.<sup>65</sup>

El proceso de fotoenvejecimiento frecuentemente se asocia a la rosácea. La exposición solar es un factor disparador y agrava la evolución.

En los individuos de piel blanca, la dermatoscopia mejora el diagnóstico diferencial y permite visualizar la disposición poligonal de las telangiectasias, que corresponde con mayor frecuencia a la rosácea.

### **Lupus eritematoso sistémico (LES) y otras enfermedades autoinmunes**

El lupus eritematoso sistémico (LES), así como la dermatomiositis y la enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC), deben considerarse en el diagnóstico diferencial de la rosácea debido a la presencia de eritema facial persistente. El eritema malar del LES y el *rash* de otras enfermedades autoinmunes como la dermatomiositis se asocian a alteraciones sistémicas y tegumentarias o musculoesqueléticas. En estos casos, los exámenes del laboratorio inmunológico pueden detectar anticuerpos antinucleares positivos, eritrosedimentación y proteína C reactiva elevadas, así como positividad a anticuerpos anti-Ro y anti-dsDNA.<sup>14,62</sup> El lupus eritematoso cutáneo crónico —que tiene una baja incidencia de marcadores serológicos— puede, en algunos casos, dificultar el diagnóstico diferencial con la rosácea. Sin embargo, la biopsia de piel, cuando es específica de lesiones lúpicas, facilita el diagnóstico.

### **Pioderma facial (PF)**

El PF es otro diagnóstico a considerar dentro del diagnóstico diferencial de la rosácea; la evolución es abrupta y se caracteriza por la presencia de un eritema violáceo con lesiones noduloquísticas purulentas y abundancia de pústulas.<sup>62</sup>

### **Síndrome carcinoide**

El enrojecimiento intermitente de la cara puede llevar a la sospecha diagnóstica de síndrome carcinoide, el cual se descarta cuantificando el ácido 5-hidroxiendolacético en la orina de 24 horas. Un ejemplo de síndrome carcinoide es el eritema facial asociado a las neoplasias endocrinas múltiples MEN 1.<sup>61,62</sup>

### **Otros**

La queratosis rubra pilaris y la eritematomelanososis facial, como diagnóstico diferencial, presentan pápulas blancas o rosadas que son de larga evolución.

Las foliculitis bacteriana (por estafilococo) y micótica (por dermatofito) deben ser confirmadas por rescate de la piel del germen patógeno involucrado.



## CALIDAD DE VIDA EN LA ROSÁCEA

Al momento de evaluar al paciente, es importante que el médico identifique la comorbilidad emocional y los aspectos relacionados con el impacto de la rosácea en la vida social y laboral.

Actualmente, se considera que el índice de salud relacionado con calidad de vida en la rosácea (del inglés *HRQoL: Health Related Quality of Life*) es uno de los parámetros más importantes a tener en cuenta, y hace referencia al bienestar físico y/o mental de cada individuo.<sup>68</sup>

La rosácea se puede definir como una enfermedad social que estigmatiza, con episodios de enrojecimiento y apariencia fimatosa en ciertos casos, lo que la población relaciona muchas veces con la ingesta y abuso de alcohol.<sup>69,70</sup>

La medición del índice HRQoL en sujetos con rosácea, con el uso de los cuestionarios validados internacionalmente DLQI, RosaQoL y SF-36,<sup>71,72</sup> confirma el impacto negativo que esta enfermedad puede tener en la calidad de vida. Esta evidencia de afectación, en el HRQoL, parece estar relacionada con la severidad y la edad de los afectados. Cuando la rosácea se presenta en personas jóvenes, el impacto es mayor, como lo demuestra el empeoramiento de los índices de DLQI. No se ha llegado a conclusiones válidas con relación a diferentes sexos y subtipos de rosácea.<sup>73</sup>

En un metaanálisis de siete estudios controlados y aleatorizados con datos del HRQoL de pacientes con rosácea, se demuestra una marcada disminución del HRQoL en aquellos individuos con severo eritema difuso centrofacial sin lesiones inflamatorias, y los autores consideran la necesidad del tratamiento para disminuir la comorbilidad emocional del sujeto.<sup>74</sup>

Según la NRSEC, en un estudio sobre 1,134 personas con rosácea, el impacto en el ambiente laboral es alto: el 19% no obtuvo un trabajo por su apariencia facial, el 19% fue pasado por alto por su apariencia para el ascenso laboral y el 45% escuchó comentarios groseros o inapropiados por el aspecto de su cara en correlación con la gravedad de la enfermedad. El 69% notó cómo sus compañeros de trabajo observaban su cara durante los brotes, el 51% perdió el trabajo por la rosácea —lo que marca una indirecta afectación de la productividad laboral— y el 60% evidenció interrelaciones negativas en el trabajo.<sup>75</sup>

En estudios recientes sobre 794 pacientes con rosácea, donde respondieron el 75% de los encuestados, el 92% refirió presentar síntomas severos y manifestó que la enfermedad lo afecta en el ambiente de trabajo. Más del 82% refirió que notaba el modo diferente en que era observado ante un episodio de brote o empeoramiento,

y cerca del 54% reportó haber escuchado comentarios inapropiados sobre su apariencia. Según esta encuesta, la terapia médica actual ayuda a resolver y mejorar la apariencia de las personas afectadas, y cerca del 67% refiere que por lo efectivo del tratamiento han mejorado sus interrelaciones laborales.<sup>76</sup>

Por otra parte, un estudio de comorbilidades psicosociales en 40 individuos con rosácea comparados con personas sanas mostró que los primeros tenían mayores índices de insatisfacción con la vida, dificultad en el día a día, mala percepción en general de su salud, niveles elevados de ansiedad o depresión y sentimientos de recibir escaso apoyo social.<sup>77</sup>

La presencia de depresión como comorbilidad fue relacionada con el «aspecto desfigurado del rostro». En mujeres con alteraciones faciales del rostro como acné, rosácea y vitiligo, la indicación de productos cosméticos mejora la autoimagen y, por ende, su calidad de vida.<sup>68</sup>

Tratándose la rosácea de una enfermedad inflamatoria crónica, se considera necesario disponer de tratamientos que logren mantener remisiones por periodos prolongados y permitan mejorar la apariencia de los sujetos en situaciones críticas y de estrés.<sup>78</sup>

La bibliografía reciente revela asociación de rosácea con otras enfermedades o afecciones crónicas que también afectan la calidad de vida. La asociación con migraña fue observada en el 44% de las personas con rosácea.<sup>79</sup>

Escasas evidencias, todavía, asocian a la rosácea con enfermedades cardiovasculares. Los pacientes con rosácea tienen 41% más riesgo de tener dislipemia, 35% más riesgo de enfermedad coronaria y 17% mayor riesgo de hipertensión que quienes no tienen rosácea.

El riesgo de enfermedad cardiovascular fue mayor en varones con rosácea, y también se encontró mayor riesgo de diabetes, derrames cerebrales y estrechamiento de las arterias. Además, los individuos con inicio de la rosácea a edad más temprana mostraron asociaciones más marcadas con enfermedad cardiovascular. De esta manera, se sostiene la hipótesis de que la inflamación crónica de la rosácea puede ser el punto de vinculación, teniendo en cuenta que la inflamación sistémica puede llevar a cambios estructurales en las lipoproteínas que transportan el colesterol y otras sustancias en sangre, afectándose la capacidad de eliminar el colesterol. Datos similares se han reportado en relación con pacientes con psoriasis.<sup>80</sup>

Un hallazgo importante se obtuvo de un estudio retrospectivo en mujeres de piel blanca realizado en los Estados Unidos de América, donde se encontró asociación de la rosácea con mayor riesgo de desarrollo de cáncer de tiroides y de carcinoma basocelular; no así de neoplasias internas.<sup>81</sup>

Actualmente, se relaciona genéticamente a esta enfermedad con patologías autoinmunes.<sup>82</sup> Sin embargo, se requiere un mayor número de sujetos en estudios controlados para tener una evidencia fuerte de la asociación de rosácea a otras patologías.

## TRATAMIENTO DE LA ROSÁCEA

Con el objetivo de disminuir el malestar e impacto estético que produce la rosácea, la estrategia de tratamiento al momento de la consulta debe considerar el tiempo de evolución, el síntoma y signo predominantes y el grado de alteración emocional del paciente.

### Medidas generales

- Educar e informar sobre la rosácea, así como del beneficio y la real expectativa de los diferentes tratamientos tópicos y sistémicos disponibles para mejorar la adherencia del paciente.
- Evitar desencadenantes y agravantes: viento, calor, frío, ejercicios físicos extremos, comidas picantes, alcohol, bebidas calientes, estrés físico y psicológico, medicamentos (niacina, vasodilatadores, corticosteroides, inhibidores de calcineurina).
- Promover hábitos de cuidado de la piel, fotoprotección, cosmecéuticos.
- Instruir en el uso de maquillaje adecuado.
- Promover conductas que mejoren la calidad de vida y la comorbilidad emocional de los individuos.

### Cuidado de la barrera

El cuidado apropiado de la piel juega un papel fundamental en el alivio de los síntomas y el mantenimiento de la remisión de la rosácea. Entre los cuidados generales, se debe considerar el uso de un limpiador facial suave, hidratantes reparadores de barrera y una adecuada fotoprotección. Los productos no deben contener aditivos irritantes e idealmente deben ser cosméticamente agradables para el sujeto.<sup>26</sup>

Las cremas hidratantes son importantes en el tratamiento de la rosácea, ya que el estado inflamatorio crónico de la piel determina un aumento en la pérdida transepidérmica de agua, que condiciona la función de barrera cutánea defectuosa.<sup>28</sup>

### Cosmecéuticos

Existen diversas sustancias, sobre todo extractos botánicos, que han demostrado actividad antiinflamatoria;

sin embargo, la evidencia científica es limitada y los datos de estudios específicos son escasos. Será posible utilizarlas como tratamiento coadyuvante por sus propiedades hidratantes, antiinflamatorias y antioxidantes.<sup>83</sup> Entre dichas sustancias se encuentran disponibles el PRK124 (0.125%, Pyratine-XR, Senetek PLC, Napa, CA),<sup>84</sup> *licorice*,<sup>85</sup> flavonoides,<sup>86</sup> ambofenol,<sup>87</sup> 4-etoxibenzaldehído,<sup>88</sup> metilnicotinamida,<sup>89,90</sup> metil-sulfonilmetano,<sup>91</sup> kinetina,<sup>92</sup> quassia amara;<sup>93</sup> han sido utilizados para el tratamiento de la rosácea, también, el extracto de Chibixiao recipe, CoffeeBerry, zinc, aloe vera, manzanilla y avena coloidal.

### Fotoprotección

La exposición a la luz ultravioleta exacerba los síntomas de la rosácea, ya que estimula la producción de péptido LL-37 y agota las reservas de antioxidantes en la piel, aumentando la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS); por lo tanto, la protección solar diaria resulta esencial en el tratamiento de esta entidad.<sup>94</sup>

La fotoprotección permanente, ya sea evitando la exposición solar o usando fotoprotectores adecuados, permite reducir los cambios en la piel de eritema, telangiectasias y fotoenvejecimiento.

No existen estudios que demuestren evidencia clínica sobre el tipo de fotoprotectores en pacientes con rosácea; un producto de amplio espectro con un factor de protección solar mayor de 30 debe indicarse para proteger de la exposición solar incidental durante todo el año.<sup>26</sup>

## TRATAMIENTO TÓPICO

Existe una gran variedad de productos tópicos que se utilizan en el tratamiento de la rosácea con escasa evidencia científica disponible. Sólo unos pocos han sido aprobados por la FDA (del inglés *Food and Drug Administration*).<sup>26</sup>

Los signos y síntomas presentes deben guiar la estrategia terapéutica.

La elección del agente tópico y/o la combinación de más de uno, se considerará en individuos con afectación leve a moderada, asociado a tratamiento sistémico en casos moderados a severos y en la etapa de mantenimiento después de la remisión de las lesiones. Las opciones tópicas a considerar son:

### Ácido azelaico

El ácido azelaico al 15% en gel, aplicado dos veces al día, ha mostrado ser seguro y eficaz, y está aprobado por la FDA.

En concentraciones del 20% en crema, también mostró eficacia en el tratamiento de las lesiones papulopustulosas y del eritema, con efectos adversos similares a los del excipiente. Se le utiliza en vehículos como gel, crema y espuma.

El ácido azelaico reduce la liberación de oxígeno por los neutrófilos y disminuye la expresión de la calicreína 5 y de la catelicidina, uno de los blancos patógenos de la rosácea.

De acuerdo con la revisión publicada de Cochrane 2015, el tratamiento con ácido azelaico tiene una calidad de evidencia alta.<sup>68</sup>

### Ivermectina tópica

Hacia finales de 2014, la FDA aprobó la ivermectina (IVM) en crema, 10 mg/g para el tratamiento de las lesiones inflamatorias (pápulas y pústulas) de la rosácea. La IVM es un disacárido lactona macrocíclico antiparasitario con propiedades antiinflamatorias por su actividad sobre la vía NTF  $\kappa\beta$ , e induce a una disminución de la expresión de TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$  y un aumento de IL10.<sup>95</sup>

La aprobación para su uso en la rosácea se fundamentó en dos estudios aleatorizados controlados que demostraron eficacia en adultos con rosácea papulopustulosa moderada a severa, aplicándola una vez al día durante 12 semanas.<sup>24</sup> Se evaluó para su aprobación la eficacia con respecto a la severidad de la enfermedad, lesiones inflamatorias, seguridad y calidad de vida del paciente. Dicha eficacia podría estar relacionada con su actividad antiedemática y antiinflamatoria.<sup>26</sup> Aunque el papel exacto del *Demodex* en la patogénesis de la rosácea no se encuentra aclarado completamente, la proliferación de los ácaros podría desencadenar reacciones inmunes que pueden dar lugar a las pápulas y pústulas de la rosácea. Hoy debe considerarse a esta droga como primera línea de tratamiento tópico de la enfermedad.

En un estudio aleatorizado doble ciego a 16 semanas, la ivermectina al 1% demostró ser superior al metronidazol 0.75% en la rosácea papulopustular moderada a severa.<sup>95,96</sup>

De acuerdo con la revisión del tratamiento de la rosácea publicada, la IVM tópica tiene una calidad de evidencia alta.<sup>68</sup>

### Metronidazol

Metronidazol (MTZ) 0.75% o al 1% en gel, crema y loción es una droga aprobada por la FDA para el tratamiento de las lesiones inflamatorias de la rosácea.<sup>97</sup>

De acuerdo con la revisión de Cochrane publicada, el tratamiento con MTZ tópico tiene una calidad de evidencia moderada.<sup>68</sup>

Hay estudios que demuestran que el MTZ produce una disminución de las telangiectasias en los tratamientos prolongados. Se le ha considerado un tratamiento de primera elección en la rosácea leve y moderada como monoterapia; ha mostrado una eficacia similar a las tetraciclinas orales.

En todos los estudios, el MTZ fue superior al placebo en la disminución del número de lesiones y el eritema, y también, como mantenimiento después del tratamiento con tetraciclina. Al comparar el MTZ al 0.75 % con el mismo al 1%, no se encontró diferencia en la disminución del número de lesiones inflamatorias o el eritema, y no hubo diferencia significativa con respecto a los efectos secundarios.<sup>24</sup>

La forma tópica tiene buena tolerancia y no provoca sensibilización alérgica por contacto, fototoxicidad ni fotosensibilización significativa. No tiene absorción sistémica a las concentraciones utilizadas.

### Sulfacetamida de sodio

Está aprobada por la FDA, con evidencia científica similar al metronidazol y al ácido azelaico. Posee propiedades antibacterianas, antifúngicas, antiedemática y efecto queratolítico. Reduce las lesiones inflamatorias y el eritema.

En la rosácea, se le utiliza al 10% asociada al azufre al 5%. También se le usa para tratar el acné y la dermatitis seborreica. Se presenta en loción, crema, gel o limpiador. En dos estudios observacionales prospectivos se utilizaron sulfacetamida al 10% más azufre al 5% en espuma, y se aplicó en pacientes con rosácea papulopustulosa. Se observó mejoría de la gravedad global, las lesiones inflamatorias, el eritema y la calidad de vida, pero no de las telangiectasias; tuvo pocos efectos secundarios.<sup>24</sup>

### Peróxido de benzoilo

El peróxido de benzoilo ha dado buenos resultados solo o combinado con clindamicina o eritromicina, siendo en ocasiones similar al metronidazol. Sin embargo, su indicación en la rosácea no está aprobada. Es posible utilizarlo una vez al día y puede producir prurito o irritación, considerándose medicamento categoría C (categoría de riesgo de un fármaco en el embarazo según la FDA).<sup>98</sup>

### Antibióticos tópicos

Se utilizan por su efecto antibacteriano y antiinflamatorio, siendo los más usados la eritromicina y la clindamicina. Son bien tolerados y de categoría B (categoría de riesgo de un fármaco en el embarazo según la FDA).<sup>98</sup>

En un estudio se comparó la eficacia de la azitromicina al 2% versus la eritromicina al 2%, administrándose una vez al día durante 12 semanas en la rosácea papulopustulosa. No se observó reducción del número de las lesiones inflamatorias en el grupo con azitromicina.<sup>24</sup>

### Inhibidores de la calcineurina

El tacrolimus y el pimecrolimus se utilizan por su efecto antiinflamatorio dos veces al día, con buen resultado en la rosácea eritematotelangiectásica y papulopustulosa.

En un estudio descriptivo abierto sobre pacientes con rosácea papulopustulosa tratados con tacrolimus al 0.1% cada 12 horas durante 12 semanas, se encontró significativa disminución del eritema, sin cambios en las lesiones inflamatorias o las telangiectasias.

En cuanto al pimecrolimus, se evaluó su efectividad como monodroga durante cuatro semanas en la rosácea papulopustulosa, y no se observó diferencia significativa en la disminución de las lesiones. También se evaluó la efectividad del pimecrolimus en la rosácea inducida por esteroides durante ocho, 12 y seis semanas, respectivamente, y se encontró disminución de las lesiones inflamatorias y del eritema, y la evaluación global por el investigador. Los efectos secundarios más frecuentes fueron sensación de ardor y prurito, aunque, en general, fueron leves.<sup>24</sup> Se desaconseja su indicación en terapias de mantenimiento por su probable efecto rebote.

### Ácido retinoico

Se utiliza la tretinoína por su efecto de remodelación del tejido conectivo y antiinflamatorio, pero su respuesta es muy lenta, en ocasiones de más de dos meses. Otras variantes pueden ser el retinaldehído y el adapalene, pero es aun más lenta la respuesta.<sup>98</sup> En una serie de casos, se trató la rosácea eritematotelangiectásica con retinaldehído al 0.05%, y se observó disminución del eritema en 75% de los individuos y, en menor proporción, de las telangiectasias, las que requirieron tiempos prolongados de tratamiento.<sup>24</sup>

### Brimonidina

La brimonidina es un agonista de los receptores alfa 2 adrenérgicos altamente selectivo, que causa vasoconstricción de los vasos sanguíneos faciales que están anormalmente dilatados en la rosácea. Esta droga ha sido aprobada por la FDA como tratamiento para el eritema facial persistente de la rosácea, ya que actúa específicamente en el músculo liso de los plexos vasculares dérmicos superficiales y profundos,

causando vasoconstricción, desviando el flujo sanguíneo lejos de la región centrofacial; no tiene efecto sobre las telangiectasias, ya que estos vasos carecen de tono vasomotor.<sup>27</sup>

Además, muestra propiedades antiinflamatorias mediante la inhibición del edema. Los ensayos clínicos han demostrado reducción del eritema facial en tan sólo 30 minutos después de la aplicación del gel, con un efecto máximo a las seis horas y una duración de hasta 12 horas. Los eventos adversos más comunes (en más del 4% de los participantes del estudio) fueron *flushing* (10%), eritema (8%), rosácea (5%), nasofaringitis (5%), sensación de quemazón (4%), aumento de la presión intraocular (4%) y cefalea (4%). En la literatura de eventos adversos reversibles, existen reportes de casos tales como irritación, ardor, prurito y empeoramiento.<sup>99-101</sup>

De acuerdo con la revisión de Cochrane, el tratamiento con brimonidina tópica tiene una calidad de evidencia alta.<sup>68</sup>

### Oximetazolina

Es un agente simpaticomimético que estimula los receptores alfa-1 adrenérgicos. Además de la reducción del flujo sanguíneo, la activación de los receptores adrenérgicos también ha demostrado efectos antiinflamatorios. La oximetazolina inhibe la fagocitosis de neutrófilos y disminuye la generación de citocinas proinflamatorias presentes en la fisiopatología de la rosácea.<sup>102</sup>

En una serie de casos, se utilizó una solución de oximetazolina al 0.05% aplicada una vez al día en sujetos con rosácea eritematotelangiectásica. Se registró mejoría del eritema sin efectos secundarios, sin taquifilaxia y sin efecto de rebote. El tratamiento se continuó de ocho a 17 meses, con efecto sostenido. En comparación con la brimonidina, la oximetazolina es un vasoconstrictor menos potente de los pequeños vasos subcutáneos, que se cree son los más importantes en la rosácea. No ha sido aprobado todavía para la rosácea.<sup>102,103</sup>

## TRATAMIENTO SISTÉMICO

Las tetraciclinas son los antibióticos orales más utilizados desde hace cincuenta años en la rosácea. Su indicación ha sido siempre *off-label*, excepto la doxiciclina, y, actualmente, se reconoce su actividad antiinflamatoria. Las tetraciclinas se utilizan en dosis habituales: la minociclina 50 mg (dosis bajas) y 100 mg (dosis habitual), la limenciclina 300 y 150 mg, y la doxiciclina 100 y 40 mg de liberación modificada (única tetraciclina aprobada por la FDA).<sup>70</sup>

De acuerdo con la revisión de tratamiento publicada, el abordaje oral con tetraciclinas, al igual que la doxiciclina a

dosis habituales, comparado con la azitromicina, tiene una calidad de evidencia moderada, y baja para la minociclina en dosis bajas o como monoterapia.<sup>68</sup>

La doxiciclina en dosis subantimicrobianas de 40 mg, liberación modificada, es el primer tratamiento oral que demostró su actividad antiinflamatoria y obtuvo la aprobación de la FDA, en el año 2006, para el tratamiento de la forma papulopustulosa de la rosácea (PPR).<sup>2,104,105</sup> El tratamiento oral con doxiciclina 40 mg tiene una calidad de evidencia alta.<sup>68</sup>

La formulación de la doxiciclina es de liberación modificada. Después de la ingesta de la cápsula, se produce la liberación inmediata de 30 mg y la tardía de 10 mg. Tiene acción inhibitoria sobre la vía de diversas metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMP), con la consiguiente reducción en la actividad y cantidad de la serina proteasa calicreína 5, que a su vez, resulta en la reducción de la formación de la catelicidina LL-37, el péptido antimicrobiano (AMP) involucrado en la patogénesis de la rosácea. Otros efectos antiinflamatorios de la doxiciclina serían la reducción de las citocinas inflamatorias que contribuyen a la infiltración neutrofílica, la reducción de las especies reactivas de oxígeno que destruyen el tejido conectivo y la inhibición del óxido nítrico, que reduce la vasodilatación.<sup>106,107</sup> La justificación para el uso de dosis subantimicrobianas de liberación modificada se basa en que el efecto antiinflamatorio está presente aún con las dosis más bajas, lo que reduce la posibilidad de alteración de la flora endógena y de resistencia bacteriana por el uso prolongado de antibióticos.<sup>108,109</sup> En la reducción de efectos colaterales, principalmente gastrointestinales, se ha encontrado que la ocurrencia de estos efectos es cinco veces menor con doxiciclina en dosis subantimicrobiana de 40 mg comparada con la doxiciclina de 100 mg, y en la fotosensibilidad, también menores dosis antibióticas cobran importancia, ya que los resultados de los estudios no mostraron diferencias en cuanto a la eficacia, comparada con dosis antimicrobianas convencionales para el tratamiento de la PPR.<sup>2,109</sup>

El tratamiento con antibióticos se recomienda hasta un máximo de 12 semanas en el abordaje combinado tópico y oral. Una vez alcanzada la mejoría, se discontinúa el tratamiento oral y se continúa con el tópico como mantenimiento de hasta seis meses o control satisfactorio de los síntomas y signos. Si al suspender el mantenimiento el paciente recae, se reinicia el tratamiento oral.

Aunque la absorción gastrointestinal y la biodisponibilidad sistémica de la doxiciclina y la minociclina se ven menos afectadas que las de las tetraciclinas cuando se ingieren con alimentos que contienen iones (calcio,

aluminio y magnesio), no todos los individuos presentan a igual dosis la misma absorción.<sup>110</sup> Se recomienda evitar la ingesta de alimentos, suplementos vitamínicos y otros medicamentos (antiácidos) que contengan iones metálicos durante las dos horas posteriores a la ingesta de tetraciclina y derivados, especialmente cuando se usan dosis debajo de las utilizadas como antimicrobianas.<sup>110</sup>

Los tratamientos combinados que utilizan medicamentos tópicos asociados a antibióticos sistémicos logran resultados más satisfactorios que el uso aislado de estos productos, de acuerdo con lo demostrado por los estudios.<sup>105,111</sup> La doxiciclina oral asociada a metronidazol tópico, así como también a la minociclina con ácido azelaico, ha demostrado una reducción significativa en la presencia de lesiones inflamatorias de la PPR.<sup>105,111</sup>

Otros antibióticos orales, como la azitromicina, la claritromicina y el metronidazol, han sido utilizados para el tratamiento de la PPR en dosis antibióticas con resultados satisfactorios.<sup>112-114</sup> Estos medicamentos se utilizan cuando existe alguna contraindicación para el uso de tetraciclinas, como embarazo, edad menor de 12 años, fotosensibilidad, alergia o intolerancia, ya que hay menos evidencias científicas que apoyen su uso a pesar de los riesgos de efectos colaterales importantes.<sup>115</sup>

La isotretinoína aún no ha sido aprobada por la FDA para el tratamiento de la rosácea, aunque diversos estudios demostraron su beneficio en esta enfermedad. El tratamiento oral con isotretinoína a bajas dosis tiene una calidad de evidencia alta.<sup>68</sup> Su mecanismo de acción deriva de la disminución de la expresión de los receptores *Toll-like* tipo 2 (TLR-2), y se reserva para casos severos de rosácea, particularmente para los papulopustulosos y fimatosos.<sup>28</sup> Su actividad se basa no sólo en la reducción del tamaño de las glándulas sebáceas y en la disminución de la producción de sebo, sino también en sus propiedades antiinflamatorias, inmunomoduladoras y antiproliferativas.<sup>28,116</sup>

La dosis recomendada de isotretinoína para el tratamiento de la rosácea ha sido de 0.5 mg a 1 mg/kg/día.<sup>17</sup> Sin embargo, trabajos recientes demostraron que esa dosis no es eficiente y, muchas veces, provoca a niveles elevados efectos colaterales como eritema facial y xerosis.<sup>116,117</sup> Diversas investigaciones evaluaron dosis alternativas menores, 10 mg/día o microdosis continuas de 0.04 a 0.11 mg/kg/día hasta durante 33 semanas.<sup>118</sup> Los últimos estudios aleatorizados compararon este retinoide con doxiciclina y placebo, y demostraron dosis efectivas de isotretinoína a 0.3 mg/kg con una duración de tres meses.<sup>119</sup> Su indicación se reduce a casos refractarios, intolerancia a ciclinas. Hay que tener en cuenta que se ha registrado un efecto dosis dependiente que limita su empleo a largo plazo

en adultos por sus efectos secundarios (teratogenicidad, osteomuscular, dislipidemia, xerosis).

Estudios aleatorizados recientes no comprobaron beneficios al comparar el uso del sulfato de zinc en el tratamiento de la rosácea en una dosis de 100 mg tres veces por día con el placebo.<sup>120</sup> Se requieren más investigaciones para avalar su indicación.

El empleo de los betabloqueantes en el tratamiento de la rosácea también ha sido abordado. Los síntomas como el *flushing* no suelen responder a las terapias convencionales y representan un gran desafío para los dermatólogos. Algunos trabajos demostraron una mejoría en dicho síntoma cuando se acompaña de ansiedad con el uso de nadolol, carvedilol o propranolol.<sup>121</sup> El mecanismo de acción de esos agentes deriva del bloqueo de los receptores beta-2 adrenérgicos presentes en la musculatura lisa de los vasos arteriales, lo que resulta en vasoconstricción.<sup>122</sup> Además, existen evidencias de que las especies reactivas de oxígeno liberadas por las células inflamatorias locales en la rosácea serían controladas por las propiedades antioxidantes del propranolol.<sup>123</sup> La utilización combinada de propranolol (10 mg, tres veces por día) y doxiciclina (100 mg, dos veces por día) controló de forma más eficiente el *flushing* y las lesiones papulosas en comparación con el uso aislado de esos agentes.<sup>121</sup> Aunque es bien tolerado por los pacientes, el riesgo de bradicardia e hipotensión son efectos colaterales que deben ser considerados y controlados cuando se emplean estos medicamentos.

Existen relatos en la literatura sobre el uso de dapsona, en especial en casos graves y refractarios de la rosácea,<sup>70</sup> siendo particularmente beneficiosa para aquellos individuos que no pueden usar isotretinoína.

## OTROS TRATAMIENTOS

### Láser y fuentes de luz

El láser y las fuentes de luz de alta energía, llamadas «luz pulsada intensa» (IPL, por sus siglas en inglés), han demostrado buenos resultados en el tratamiento de algunas formas clínicas de la rosácea. Diferentes tipos de láseres vasculares han sido beneficiosos en la rosácea con eritema y telangiectasias.

Tanto los láseres ablativos como los no ablativos utilizan longitudes de onda que probablemente inducen la neocolagénesis y remodelación del colágeno dérmico. Se encuentran indicados en el tratamiento del rinofima y han demostrado beneficios en las formas papulopustulosas y edematosas.<sup>124-126</sup>

Los láseres vasculares empleados en el abordaje de la rosácea abarcan longitudes de onda que son absorbidas, principalmente, por la oxihemoglobina.<sup>127,128</sup> Comprenden

los láseres que actúan entre 585-600 nm (*pulsed dye laser* o PDL, con duración de pulso de entre 0.5 y 40 ms) y el láser de 532 nm (KTP y Nd:YAG de frecuencia doble, con una duración de pulso de entre uno y 50 ms). El mecanismo de acción –fototermólisis selectiva– reside en la absorción selectiva de la luz por parte de la oxihemoglobina, llevando a la destrucción de los vasos telangiectásicos sin lesionar el tejido vecino normal.<sup>116,128</sup> Las longitudes de onda más cortas son particularmente interesantes en el tratamiento de las telangiectasias finas superficiales, así como del eritema persistente de la rosácea. Lowe y colaboradores trataron pacientes con rosácea con eritema, telangiectasia y papulopústulas. Después de una a tres sesiones intercaladas entre seis y 12 semanas, los resultados se consideraron buenos y excelentes en 24/27 individuos con eritema y telangiectasia. En 59% de los casos tratados, se observó reducción de pápulas y pústulas. No se relataron alteraciones pigmentarias o de textura al final del estudio y fue posible disminuir la dosis de antibiótico en 14/27 sujetos tratados.<sup>129</sup> Silver y su grupo, con la aplicación del láser KTP 532 nm, mostraron resultados moderadamente eficaces para la rosácea eritematotelangiectásica, en la cual aproximadamente el 60% de las personas requirieron dos tratamientos para alcanzar una reducción promedio del 70% de las telangiectasias.<sup>130</sup>

Los efectos adversos más frecuentes, tolerables y de corta duración, son dolor, eritema, edema y púrpura; ésta última, particularmente, con la aplicación del PDL. La púrpura es provocada por la ruptura de los capilares y se presenta cuando se utilizan pulsos muy breves (0.45 a 1.5 ms); desaparece entre los siete y 14 días. Los equipos de PDL más modernos utilizan pulsos variables y más largos, lo que permite excelentes resultados y menos formación de púrpura.<sup>131,132</sup> También pueden observarse alteraciones pigmentarias. La hiperpigmentación postinflamatoria (HPI) es frecuente en pacientes con fototipo alto después de la aplicación de PDL, pero desaparece en un máximo de 24 semanas. La hipopigmentación está más asociada al uso de KTP.

A pesar de los efectos adversos, el uso del PDL para el tratamiento de la rosácea muestra resultados beneficiosos y un gran impacto en la calidad de vida de los individuos.<sup>133</sup>

Los vasos sanguíneos de mayor calibre y más profundos requieren longitudes de onda mayores para su tratamiento. La hemoglobina presenta un segundo pico de absorción, de 800 a 1,000 nm, y puede tratarse con láseres que actúan en este rango de luz. De este modo, los láseres Alejandrita (755 nm), Diodo (810 nm) y Nd-YAG (1064 nm), todos de pulso largo, son buenas opciones para tratar los vasos sanguíneos más profundos.<sup>131,132</sup>

El uso de IPL es de gran importancia en el tratamiento de la rosácea telangiectásica. La tecnología se basa en una fuen-

te de luz no coherente, policromática, en la que múltiples espectros son emitidos desde el inicio de la luz visible hasta el infrarrojo. Se utilizan filtros de luz como barrera para las longitudes de onda más largas y, de esa forma, aprovechar las longitudes de onda más cortas, de entre 500 y 600 nm. En ese rango de luz, los equipos de IPL favorecen la absorción y la destrucción de pigmentos como la melanina y la oxihemoglobina. Por lo tanto, debe considerarse que no se trata de una longitud de onda específica, sino de varios fotones con especificidades diferentes. Los sujetos con fototipos bajos, particularmente, son buenos candidatos para el tratamiento con IPL. Por su parte, los fototipos altos pueden correr más riesgos de despigmentación, dado que la barrera de la melanina está presente y es blanco de las longitudes de onda menores (500-550 nm). La IPL también es utilizada en el llamado «rejuvenecimiento no ablativo», pues los fotones son absorbidos por la dermis superficial y se observan remodelación de colágeno y neocolagénesis de alguna extensión.<sup>115,131,132</sup> Generalmente, los equipos de IPL utilizan cristales de aplicación más grandes y, por lo tanto, cada disparo del equipo puede cubrir un área mayor. Los cristales más grandes (tamaño del *spot*) aumentan la penetración de la luz en el tejido y disminuyen su dispersión, por lo que producen la remodelación del colágeno y permiten el tratamiento de vasos más profundos.

Angermeier trató a 200 personas con lesiones vasculares, entre ellas, 74 con rosácea.<sup>134</sup> Cerca del 92% de los pacientes aclararon sus lesiones entre 75 y 100% durante el seguimiento. Tres individuos con rosácea requirieron tan sólo un tratamiento; sin embargo, la mayoría necesitó, por lo menos, dos.<sup>134</sup> Weiss y colaboradores evaluaron la eficacia de la IPL durante cinco años. Los autores observaron que las telangiectasias mejoraron en 82% de los sujetos y 90% mostró una mejoría en la textura de la piel. Los autores concluyeron que cuatro de cada cinco casos obtuvieron beneficios a largo plazo después de múltiples sesiones de IPL para rejuvenecimiento facial, incluyendo eritema y telangiectasias.<sup>135</sup> Por su lado, Schroeter y su grupo observaron el efecto de la IPL en 60 personas con rosácea, las cuales lograron aclarar en un 78% el componente vascular.

Neuhaus y sus colegas (2009) compararon el uso de la IPL con el del PDL de pulso largo en un estudio *split-face* aleatorizado, controlado y ciego, y observaron resultados semejantes para ambos brazos al final del estudio.<sup>136</sup> Lim y su equipo (2014) observaron que la IPL mostró mejores resultados en pacientes de menos de 40 años de edad con rosácea eritematotelangiectásica y de gravedad moderada a intensa.<sup>137</sup> Estos autores suponen que, teóricamente, los individuos más jóvenes tienen más capacidad para sintetizar el colágeno y, por lo tanto, mayor síntesis de colágeno

I y II en la dermis superficial, lo que mejora el aspecto de la piel y la observación de vasos sanguíneos si se les compara con sujetos de más de 40 años. La correlación entre edad y grado de mejoría no se observó en otros trabajos.

Los efectos adversos de la IPL en el tratamiento del componente vascular de la rosácea incluyen eritema, edema y pequeñas costras. En general, son de corta duración y no requieren intervención, más allá de la fotoprotección. La persistencia de edema y eritema postláser puede observarse particularmente en personas con papulopústulas asociadas, que a veces, requieren tratamientos con corticoides tópicos y sistémicos de breve duración.<sup>131,132,137</sup> Las alteraciones pigmentarias pueden observarse principalmente en fototipos altos.

El tratamiento con láser de la rosácea fimatosa incluye el uso de longitudes de onda ablativas de 2,940 nm y 10,600 nm, Er-YAG y CO<sub>2</sub>, respectivamente.<sup>131,132</sup> Los más utilizados son los láseres pulsados y fraccionados, especialmente el de CO<sub>2</sub>, que permiten una ablación, coagulación y remodelación tisular con excelentes resultados estéticos y efectos adversos más tolerables. Se proponen varias sesiones, con intervalos de 30 a 60 días. La reepitelización es rápida y se requieren cuidados para disminuir los riesgos de infección secundaria. Las técnicas combinadas como la electrocirugía, la exéresis tangencial del tejido hipertrófico y la ablación con láser muestran los mejores resultados. Puede presentarse hiperpigmentación postinflamatoria, que mejora transcurridas cuatro a 12 semanas. La hipopigmentación, en general, es permanente, y se debe al daño térmico intenso en el tejido tratado por exceso de energía en el uso del CO<sub>2</sub>.<sup>131,132</sup>

### Terapia fotodinámica

La terapia fotodinámica (TFD) en la rosácea ha sido poco estudiada. No existe un protocolo ideal, de la misma forma que sucede con las neoplasias cutáneas malignas no melanocíticas. Los datos de la literatura son variables y las mejores respuestas son para la rosácea papulopustular, ya que la eficacia reside en la glándula sebácea. En general, se realizan varias sesiones, con intervalos de entre 15 y 30 días, y la respuesta esperada es la aparición de nuevas lesiones y de oleosidad.<sup>138,139</sup> El tratamiento es doloroso y puede tener resultados paradójales, con persistencia del eritema.

### CONCLUSIONES

La rosácea es una enfermedad inflamatoria crónica tratable; hasta el presente no tiene cura.

En la actualidad, el desarrollo de nuevos fármacos dirigidos a blancos específicos involucrados en la aparición de los síntomas y signos brinda la oportunidad del abordaje racional del paciente con rosácea.

Los hallazgos en el campo de la patogenia han permitido identificar con mayor certeza los criterios que definen el diagnóstico de la rosácea, como la presencia de eritema centrofacial persistente, las lesiones inflamatorias, los cambios fimatosos y reconocer la afectación ocular temprana, asociación frecuente que suele no ser tenida en cuenta por el individuo o el médico tratante.

El objetivo de los expertos es alcanzar, a futuro, un sistema de clasificación y gradación de la rosácea que

permita estudiar distintas poblaciones de sujetos con herramientas reproducibles y de fácil manejo, así como validar estrategias de tratamiento únicas o combinadas cada vez más rápidas y eficaces.

En la práctica diaria, es necesario, junto al diagnóstico clínico de las manifestaciones cutáneas, tomar en cuenta el impacto emocional que significa convivir con la rosácea. Esta consideración global debe guiar la elección del fármaco y la estrategia terapéutica para mejorar la piel y aliviar la afectación psicosocial del individuo con rosácea.

Deseamos que estas recomendaciones sean un aporte a la investigación de la rosácea y al abordaje terapéutico en la población latinoamericana.

### Algoritmo de tratamiento.

Tratamiento de la rosácea, según signos de presentación y grado de severidad				
Cuidados generales	Signos y síntomas	Leve	Moderada	Severa
Evitar desencadenantes; fotoprotección, SPF +30; cuidado diario de la barrera cutánea	Eritema persistente	T: brimonidina T: ivermectina** T: ácido azelaico	T: brimonidina T: ácido azelaico T: ivermectina* IPL, PDL	T: brimonidina T: ivermectina PDL, láser O: carvedilol* o propranolol
	Eritema transitorio/ <i>flushing</i>	T: brimonidina*	T: brimonidina*	T: brimonidina* O: carvedilol* o propranolol
	Telangiectasias	IPL, PDL, electrodesecación	Ídem	Ídem
	Lesiones inflamatorias	T: ivermectina T: metronidazol T: ácido azelaico T: sulfacetamida sódica* O: limeciclina* O: doxi 40 mg LM O: tetraciclina*	O: doxi 40 mg LM O: limeciclina O: tetraciclina T: ivermectina	O: isotretinoína* O: doxi 100mg* O: limeciclina 300* T: ivermectina
	Rinofima • Inflamatorio	T: ivermectina* T: metronidazol* O: doxi 40 LM* O: tetraciclina*	T: ivermectina* T: metronidazol* O: doxiciclina* O: tetraciclina* IPL	O: doxiciclina* O: tetraciclina* O: isotretinoína* Láser IPL, PDL, láser ablativos
	• No inflamatorio	O: doxiciclina* O: isotretinoína*	Láser ablativos, decorticación	Decorticación, láser ablativos
	Piel de color: sensación de quemadura, papulopústulas sin comedones, edema e historia familiar con antecedentes	T: ácido azelaico T: metronidazol T: ivermectina**	T: ivermectina, O: doxi 40 mg LM*	Ídem, riesgo de HPI por tratamiento
	Ocular (tratamiento conjunto con oftalmólogo)	T: lágrimas artificiales  T: gotas corticosteroides* antibióticos*	T: ciclosporina emulsión*  O: doxi 40 mg LM*	O: doxi 40mg LM*  T: ciclosporina emulsión*

T = Tratamiento tópico; O = Tratamiento oral. \* Off label.  
HPI = Hiperpigmentación postinflamatoria. \*\* Dermatoscopia +, SSSB +.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Wilkin J, Dahl M, Detmar M 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*. 2002; 46: 584-587.
2. Del Rosso JQ, Webster GF, Jackson M et al. Two randomized phase III clinical trials evaluating anti-inflammatory dose doxycycline (40-mg doxycycline, USP capsules) administered once daily for treatment of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 56: 791-780.
3. Barona MI, Orozco B, Motta A et al. Rosacea, actualización. *Piel*. 2015; 30: 485-502.
4. Moustafa FA, Sandoval LF, Feldman SR. Rosacea: new and emerging treatments. *Drugs*. 2014; 74: 1457-1465.
5. Tan J, Berg M. Rosacea: current state of epidemiology. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 69 (6 Suppl 1): S27-35.
6. Gutierrez EL, Galarza C, Ramos W et al. Influence of climatic factors on the medical attentions of dermatologic diseases in a hospital of Lima, Peru. *An Bras Dermatol*. 2010; 85: 461-468.
7. McAleer MA, Fitzpatrick P, Powell FC. Papulopustular rosacea: prevalence and relationship to photodamage. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 63: 33-39.
8. Spoendlin J, Voegel JJ, Jick SS et al. A study on the epidemiology of rosacea in the UK. *Br J Dermatol*. 2012; 167: 598-605.
9. Tan J, Schöfer H, Araviiskaia E et al. Prevalence of rosacea in the general population of Germany and Russia –The RISE study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016; 30: 428-434.
10. Augustin M, Herberger K, Hintzen S, Heigel H, Franzke N, Schäfer I. Prevalence of skin lesions and need for treatment in a cohort of 90,880 workers. *Br J Dermatol*. 2011; 165: 865-867.
11. Bonamigo RR, Bakos L, Cartell A. Fatores associados à rosácea em amostras populacionais do sul do Brasil: análise de estudos casos-controles. *An Bras Dermatol*. 2008; 83 (5): 419-424.
12. Al-Dabagh A, Davis SA, McMichael AJ, Feldman SR. Rosacea in skin of color: not a rare diagnosis. *Dermatol Online J*. 2014; 20 (10): pii: 13030/qt1mv9r0ss.
13. Wilkin J. Standard grading system for rosacea: report of the National Rosacea Society Expert Committee on the classification and staging of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 50: 907-912.
14. Crawford GH, Pelle MT, James WD. Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 51: 327-341.
15. Lee WJ, Jung JM, Lee YJ, Won CH, Chang SE, Choi JH et al. Histopathological analysis of 226 patients with rosacea according to rosacea subtype and severity. *Am J Dermatopathol*. 2015; 38 (5): 347-352.
16. Bae YI, Yun SJ, Lee JB et al. Clinical evaluation of 168 Korean patients with rosacea: The sun exposure correlates with the erythematotelangiectatic subtype. *Ann Dermatol*. 2009; 21: 243-249.
17. Barco D, Alomar A. Rosácea. *Actas Dermosifiliogr*. 2008; 99: 244-256.
18. Two AM, Wu W, Gallo RL, Hata TR. Rosacea: Part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 72: 749-758.
19. Allevato MA, Donatti LB. Rosácea. Educación continua. *Act Terap Dermatol*. 2004; 27: 6-9.
20. Odom R. The nosology of rosacea. *Cutis*. 2004; 74 (Suppl 3): 5-8, 32-34.
21. Buechner SA. Rosacea: an update. *Dermatology*. 2005; 210: 100-108.
22. Pelle MT. *Rosacea. Fitzpatrick's. Dermatology in general medicine*. Séptima edición. Vol. 79. EUA: Editorial McGraw Hill Medical; 2008. pp. 741-747.
23. Vieira AC, Mannis MJ. Ocular rosacea: common and commonly missed. *J Am Acad Dermatol [Review]*. 69(6 Suppl 1): S36-41, 2013.
24. Molina AL, Londoño A, Escobar SM, Benítez M. Guías clínicas para el tratamiento de la rosácea. *Rev Asoc Colomb Dermatol*. 2012; 20: 339-364.
25. Tan J, Blume-Peytavi U, Ortonne JP et al. An observational cross-sectional survey of rosacea: clinical associations and progression between subtypes. *Br J Dermatol*. 2013; 169: 555-562.
26. Del Rosso JQ, Thiboutot D, Gallo R, Webster G, Tangheiti E, Eichenfield L et al. Consensus recommendations from the American Acne & Rosacea Society on the management of rosacea, part 1: a status report on the disease state, general measures, and adjunctive skin care. *Cutis*. 2013; 92 (5): 234-240.
27. Hopkinson D, Moradi Tuchayi S, Alinia H, Feldman SR. Assessment of rosacea severity: a review of evaluation methods used in clinical trials. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 73: 138-143.
28. Two AM, Wu W, Gallo RL, Hata TR. Rosacea: part II. Topical and systemic therapies in the treatment of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 72: 761-770.
29. Abokwidir M, Fleischer AB Jr. Additional evidence that rosacea pathogenesis may involve demodex: new information from the topical efficacy of ivermectin and praziquantel. *Dermatol Online J*. 2015; 21 (9): pii: 13030/qt13v249f5.
30. Melnik BC. Rosacea: the blessing of the celts –an approach to pathogenesis through translational research. *Acta Derm Venereol*. 2016; 96 (2): 147-156. doi: 10.2340/00015555-2220.
31. Vemuri RC, Gundamaraju R, Sekaran SD, Manikam R. Major pathophysiological correlations of rosacea: a complete clinical appraisal. *Int J Med Sci*. 2015; 12: 387-396.
32. 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 Aesthet Dermatol*. 2012; 5 (3): 16-25.
33. Yamasaki K, Gallo RL. The molecular pathology of rosacea. *J Dermatol Sci*. 2009; 55: 77-81.
34. Yamasaki K, Di Nardo A, Bardan A et al. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nat Med*. 2007; 13: 975-980.
35. Del Rosso JQ, Gallo RL, Tangheiti E et al. An evaluation of potential correlations between pathophysiological mechanisms, clinical manifestations, and management of rosacea. *Cutis*. 2013; 91 (Suppl 3): 1-8.
36. Ríos-Yuill JM, Mercadillo-Perez P. Evaluation of *Demodex folliculorum* as a risk factor for the diagnosis of rosacea in skin biopsies. Mexico's General Hospital (1975-2010). *Indian J Dermatol*. 2013; 58: 157.
37. Whitfield MJ, Gunasingam N. Reply to: "Could a simple microbiological culture and an antibiogram guide the treatment of our patients with papulopustular rosacea?". *J Am Acad Dermatol*. 2015; 73 (3): e115.
38. Uchida Y, Houben E, Park K et al. Hydrolytic pathway protects against ceramide-induced apoptosis in keratinocytes exposed to UVB. *J Invest Dermatol*. 2010; 130: 2472-2480.
39. Uchida Y, Kim YI, Park K. Signaling roles of ceramide and its metabolites in cutaneous antimicrobial defense. *Dermatologica Sinica*. 2015; 33: 78-83.

40. Park K, Elias PM, Shin KO et al. A novel role of a lipid species, sphingosine-1-phosphate, in epithelial innate immunity. *Mol Cell Biol*. 2013; 33: 752-762.
41. Tóth BI, Géczy T, Gríger Z et al. Transient receptor potential vanilloid-1 signaling as a regulator of human sebocyte biology. *J Invest Dermatol*. 2009; 129 (2): 329-339. doi: 10.1038/jid.2008.258. Epub 2008 Sep 4.
42. Shi VY, Leo M, Hassoun L, Chahal DS, Maibach HI, Sivamani RK. Role of sebaceous glands in inflammatory dermatoses. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 73 (5): 856-863.
43. Park K, Elias PM, Oda Y et al. Regulation of cathelicidin antimicrobial peptide expression by an endoplasmic reticulum (ER) stress signaling, vitamin D receptor-independent pathway. *J Biol Chem*. 2011; 286: 34121-34130.
44. Lacz NL, Schwartz RA. Rosacea in the pediatric population. *Cutis*. 2004; 74: 99-103.
45. Kroshinsky D, Glick SA. Pediatric rosacea. *Dermatol Therapy*. 2006; 19: 196-201.
46. Drolet B, Paller AS. Childhood rosacea. *Pediatr Dermatol*. 1992; 9: 22-26.
47. Aldrich N, Gerstenblith M, Fu P, Tuttle MS et al. Genetic vs environmental factors that correlate with rosacea: a cohort-based survey of twins. *JAMA Dermatol*. 2015; 151: 1213-1219.
48. Chang AL, Raber I, Xu J, Li R et al. Assessment of the genetic basis of rosacea by genome-wide association study. *J Invest Dermatol*. 2015; 135: 1548-1545.
49. Chamailard M, Mortemousque B, Boralevi F, Marques da Costa C et al. Cutaneous and ocular signs of childhood rosacea. *Arch Dermatol*. 2008; 144: 167-171.
50. Roul S, Léauté-Labrèze C, Boralevi F, Bioulac-Sage P et al. Idiopathic aseptic facial granuloma (pyodermite froide du visage): a pediatric entity? *Arch Dermatol*. 2001; 137: 1253-1255.
51. Neri I, Raone B, Dondi A, Misciali C et al. Should idiopathic facial aseptic granuloma be considered granulomatous rosacea? Report of three pediatric cases. *Pediatr Dermatol*. 2013; 30: 109-111.
52. Boralevi F, Léauté-Labrèze C, Lepreux S, Barbarot S et al. Idiopathic facial aseptic granuloma: a multicentre prospective study of 30 cases. *Br J Dermatol*. 2007; 156: 705-708.
53. Zitelli KB, Sheil AT, Fleck R, Schwentker A, Lucky AW. Idiopathic facial aseptic granuloma: review of an evolving clinical entity. *Pediatr Dermatol*. 2015; 32 (4): 136-139.
54. Prey S, Ezzedine K, Mazereeuw-Hautier J, Eschard C et al. IFAG and childhood rosacea: a possible link? *Pediatr Dermatol*. 2013; 30: 429-432.
55. Baroni A, Russo T, Faccenda F, Piccolo V. Idiopathic facial aseptic granuloma in a child: a possible expression of childhood rosacea. *Pediatr Dermatol*. 2013; 30: 394-395.
56. Flórez-White M. Acné y enfermedades relacionadas. En: Larralde M, Abad E, Luna P. *Dermatología pediátrica*. Buenos Aires: Ediciones Journal; 2010. pp. 359-362.
57. Krowchuk P, Gelmetti C, Lucky AW. Acne. In: Schachner L, Hansen RC. *Pediatric dermatology*. Elsevier Ltd. (Ciudad); 2010.
58. Daniel P, Krowchuk DP, Gelmetti C, Lucky AW. Acne. In: Krafchik BR, Lucky AM, Paller AS, Rogers M et al. *Pediatric dermatology*. Elsevier Ltd; 2011.
59. Alperovich R, Martínez JP, Morita L, Luna PC, Abad ME, Boggio P et al. *Granuloma facial aséptico idiopático: estudio de 21 pacientes*. Trabajo presentado en las IX Jornadas de Dermatología en Lenguaje Pediátrico. Buenos Aires, Argentina. 2014.
60. Scheinfeld N, Berk T. A review of the diagnosis and treatment of rosacea. *Postgrad Med*. 2010; 122 (1): 139-143.
61. Ceilley RI. Advances in the topical treatment of acne and rosacea. *J Drugs Dermatol*. 2004; 3 (Suppl 5): S12-22.
62. Torres V, Camacho F, Mihm M, González S, Jurado F, Sánchez C. *Dermatología Práctica Ibero-Latinoamericana*. Cap 60: Rosacea. 2.ª ed. Editorial Lito Laser; 2012.
63. Del Rosso J. *The prevalence of seborrheic dermatitis in patients with other commonly encountered facial dermatoses*. Poster presentation, American Academy of Dermatology Summer Meeting. New York; July 2004.
64. Greaves MW, Burova BE. Flushing: causes, investigation and clinical consequences. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1997; 8 (2): 91-100.
65. Diamantis S, Waldorf HA. Rosacea: clinical presentation pathophysiology. *J Drugs Dermatol*. 2006; 5 (1): 8-12.
66. Chen W, Plewig G. Human demodicosis: revisit and a proposed classification. *Br J Dermatol*. 2014; 170: 1219-1225.
67. Bologna J, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology*. Cap 37. 3.ª ed. Editorial Elsevier; 2012.
68. Van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Carter B, van der Linden MM, Charland L. Interventions for rosacea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 4: CD003262.
69. Powell PC. Rosacea. *N Engl J Med*. 2005; 352: 793-803.
70. Baldwin HE. Systemic therapy for rosacea. *Skin Therapy Lett*. 2007; 12: 1-5, 9.
71. Both H, Essink-Bot ML, Busschbach J, Nijsten T. Critical review of generic and dermatology-specific health-related quality of life instruments. *J Invest Dermatol*. 2007; 127: 2726-2739.
72. Le CL, Chassany O, Levy A, Wolkenstein P, Chosidow O. Poor reporting of quality of life outcomes in dermatology randomized controlled clinical trials. *Dermatology*. 2008; 216: 46-55.
73. Van der Linden MM, Van Rappard DC, Daams JG, Sprangers MAG, Spuls PI, De Korte J. Health-related quality of life in patients with cutaneous rosacea: a systematic review. *Acta Derm Venereol*. 2015; 95: 395-400.
74. Bewley A, Fowler J, Schöfer H, Kerrouche N, Rives V. Erythema of rosacea impairs health-related quality of life: results of a meta-analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2016; [Epub ahead of print].
75. National Rosacea Society. Rosacea Review. Summer 2011. Disponible en: [http://www.rosacea.org/rr/2011/summer/article\\_3.php](http://www.rosacea.org/rr/2011/summer/article_3.php).
76. National Rosacea Society. Rosacea can affect workplace interactions, survey reveals. *Rosacea Review*. Fall 2015. Disponible en: [http://www.rosacea.org/rr/2015/fall/article\\_3.php](http://www.rosacea.org/rr/2015/fall/article_3.php)
77. Chodkiewicz J, Salmon M, Minkiszewska J, Wozniacka A. Psychosocial impact of rosacea. *Przegl Lek*. 2007; 64 (12): 997-1001.
78. Tan SG, Cunliffe WJ. Rosacea and migraine. *Br Med J*. 1976; 1: 21.
79. Boehncke WH, Ochsendorf F, Paeslack I et al. Decorative cosmetics improve the quality of life in patients with disfiguring skin diseases. *Eur J Dermatol*. 2002; 12: 577-580.
80. Hua TC, Chung PI, Chen YJ, Wu LC et al. Cardiovascular comorbidities in patients with rosacea: A nationwide case-control study from Taiwan. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 73 (2): 249-254.
81. Li WQ, Zhang M, Danby FW, Han J, Qureschi AA. Personal history of rosacea and risk of incident cancer among women in the US. *Br J Cancer*. 2015; 113 (3): 520-523.
82. Chang AL, Chung PI, Chen YJ et al. Assessment of the genetic basis of rosacea by genome-wide association study. *J Invest Dermatol*. 2015; 135: 1548-1555.
83. Emer J, Waldorf H, Berson D. Botanicals and anti-inflammatories: natural ingredients for rosacea. *Semin Cutan Med Surg*. 2011; 30 (3): 148-155.
84. Ortiz A, Elkeeb L, Truitt A, Hindiyeh R, Aquino L, Tran M et al. Topical PRK 124 (0.125%) lotion for improving the

- signs and symptoms of rosacea. *J Drugs Dermatol*. 2009; 8(5):459-62.
85. Weber TM, Ceilley RI, Buerger A, Kolbe L, Trookman NS, Rizer RL et al. Skin tolerance, efficacy, and quality of life of patients with red facial skin using a skin care regimen containing licochalcone A. *J Cosmet Dermatol*. 2006; 5: 227-232.
  86. Rigopoulos D, Kalogeromitros D, Gregoriou S, Pacouret JM, Koch C, Fisher N et al. Randomized placebo-controlled trial of a flavonoid-rich plant extract-based cream in the treatment of rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005; 19: 564-568.
  87. Seite S, Benech F, Berdah S, Bayer M, Veyrat S, Segot E et al. Management of rosacea-prone skin: evaluation of a skincare product containing Ambophenol, Neurosensine, and La Roche-Posay Thermal spring water as monotherapy or adjunctive therapy. *J Drugs Dermatol*. 2013; 12 (8): 920-924.
  88. Draelos ZD, Fuller BB. Efficacy of 1% 4-ethoxybenzaldehyde in reducing facial erythema. *Dermatol Surg*. 2005; 31: 881-885.
  89. Wozniacka A, Wieczorkowska M, Gebicki J, Sysa-Jedrzejowska A. Topical application of 1-methylnicotinamide in the treatment of rosacea: a pilot study. *Clin Exp Dermatol*. 2005; 30: 632-635.
  90. Draelos ZD, Ertel K, Berge C. Niacinamide-containing facial moisturizer improves skin barrier and benefits subjects with rosacea. *Cutis*. 2005; 76: 135-141.
  91. Berardesca E, Cameli N, Cavallotti C, Levy JL, Piérard GE, de Paoli Ambrosi G. Combined effects of silymarin and methylsulfonylmethane in the management of rosacea: Clinical and instrumental evaluation. *J Cosmet Dermatol*. 2008; 7 (1): 8-14.
  92. Wu JJ, Weinstein GD, Kricorian GJ, Kormelii T, McCullough JL. Topical kinetin 0.1% lotion for improving the signs and symptoms of rosacea. *Clin Exp Dermatol*. 2007; 32: 693-695.
  93. Ferrari A1, Diehl C. Evaluation of the efficacy and tolerance of a topical gel with 4% quassia extract in the treatment of rosacea. *J Clin Pharmacol*. 2012; 52 (1): 84-88.
  94. Del Rosso JQ, Baldwin H, Webster G; American Acne & Rosacea Society. American Acne & Rosacea Society rosacea medical management guidelines. *J Drugs Dermatol*. 2008; 7: 531-533.
  95. Taieb A, Ortonne JP, Ruzicka T, Roszkiewicz J, Berth-Jones J, Peirone MH et al; 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: 1103-1110.
  96. 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): 316-323.
  97. Zip C. An update on the role of topical metronidazole in rosacea. *Skin Therapy Lett*. 2006; 11: 1-4.
  98. Gooderham M. Rosacea and its topical management. *Skin Therapy Lett*. 2009; 14 (2): 1-3.
  99. Jackson JM, Knuckles M, Minni JP, Johnson SM, Belasco KT. The role of brimonidine tartrate gel in the treatment of rosacea. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015; 8: 529-538.
  100. Piwnica D, Rosignoli C, de Ménonville ST et al. Vasoconstriction and anti-inflammatory properties of the selective  $\alpha$ -adrenergic receptor agonist brimonidine. *J Dermatol Sci*. 2014; 75 (1): 49-54.
  101. Holmes AD, Waite KA, Chen MC, Palaniswamy K, Wiser TH, Draelos ZD et al. Dermatological adverse events associated with topical brimonidine gel 0.33% in subjects with erythema of rosacea: a retrospective review of clinical studies. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2015; 8 (8): 29-35.
  102. Feldman SR. Rosacea: new and emerging treatments. *Drugs*. 2014; 74 (13): 1457-1465.
  103. Shanler SD, Ondo AL. Successful treatment of the erythema and flushing of rosacea using a topically applied selective alpha1-adrenergic receptor agonist, oxymetazoline. *Arch Dermatol*. 2007; 143: 1369-1371.
  104. Del Rosso JQ. Anti-inflammatory dose doxycycline in the treatment of rosacea. *J Drugs Dermatol*. 2009; 8: 664-668.
  105. Fowler JF Jr. Combined effect of anti-inflammatory dose doxycycline (40-mg doxycycline, USP monohydrate controlled-release capsules) and metronidazole topical gel 1% in the treatment of rosacea. *J Drugs Dermatol*. 2007; 6: 641-645.
  106. Wise RD. Submicrobial doxycycline and rosacea. *Compr Ther*. 2007; 33: 78-81.
  107. Layton A, Thiboutot D. Emerging therapies in rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 69 (6 Suppl 1): S57-S65.
  108. Thomas J, Walker C, Bradshaw M. Long-term use of sub-antimicrobial dose doxycycline does not lead to changes in antimicrobial susceptibility. *J Periodontol*. 2000; 71: 1472-1483.
  109. Del Rosso JQ, Schlessinger J, Werschler P. Comparison of anti-inflammatory dose doxycycline versus doxycycline 100 mg in the treatment of rosacea. *J Drugs Dermatol*. 2008; 7 (6): 573-576.
  110. Leyden JJ, Del Rosso JQ. Oral antibiotic therapy for acne vulgaris: pharmacokinetic and pharmacodynamic perspectives. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2011; 4: 40-47.
  111. Jackson JM, Kircik LH, Lorenz DJ. Efficacy of extended-release 45 mg oral minocycline and extended-release 45 mg oral minocycline plus 15% azelaic acid in the treatment of acne rosacea. *J Drugs Dermatol*. 2013; 12 (3): 292-298.
  112. Torresani C. Clarithromycin: a new perspective in rosacea treatment. *Int J Dermatol*. 1998; 37: 347-349.
  113. Bakar O, Demircay Z, Gürbüz O. Therapeutic potential of azithromycin in rosacea. *Int J Dermatol*. 2004; 43: 151-154.
  114. Saihan EM, Burton JL. A double-blind trial of metronidazole versus oxytetracycline therapy for rosacea. *Br J Dermatol*. 1980; 102: 443-445.
  115. Pelle MT, Crawford GH, James WD. Rosacea: II therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 51: 499-512, quiz 513-514.
  116. Dicken CH. Retinoids: a review. *J Am Acad Dermatol*. 1984; 11: 541-552.
  117. Nickle SB, Peterson N, Peterson M. Updated physician's guide to the off-label uses of oral isotretinoin. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2014; 7 (4): 22-34.
  118. Hofer T. Continuous 'microdose' isotretinoin in adult recalcitrant rosacea. *Clin Exp Dermatol*. 2004; 29 (2): 204-205.
  119. Gollnick H, Blume-Peytavi U, Szabo EL et al. Systemic isotretinoin in the treatment of rosacea –doxycycline and placebo-controlled, randomized clinical study. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2010; 8 (7): 505-515.
  120. Bamford JT, Gessert CE, Haller IV, Kruger K, Johnson BP. Randomized, double-blind trial of 220 mg zinc sulfate twice daily in the treatment of rosacea. *Int J Dermatol*. 2012; 51 (4): 459-462.
  121. Park JM, Mun JH, Song M, Kim HS, Kim BS, Kim MB et al. Propranolol, doxycycline and combination therapy for the treatment of rosacea. *J Dermatol*. 2015; 42 (1): 64-69.
  122. Lee JY. Rosacea: clinical aspects, pathogenesis and treatment. *Dermatol Sinica*. 2005; 23: 121-130.
  123. Mak IT, Weglicki WB. Potent antioxidant properties of 4-hydroxypropranolol. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004; 308: 85-90.
  124. Dicken CH. Treatment of the red nose with the Argon laser. *Mayo Clin Proc*. 1986; 61: 893-895.

125. Noe JM, Finley J, Rosen S, Arndt KA. Postrhinoplasty "red nose": differential diagnosis and treatment by laser. *Plast Reconstruc Surg*. 1981; 67: 661-664.
126. Saddick NS. A structural approach to nonablative rejuvenation. *Cosmetic Dermatol*. 2002; 15: 39-43.
127. Anderson RR, Parrish JA. Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. *Science*. 1983; 220: 524-527.
128. Anderson RR, Parrish JA. Microvasculature can be selectively damaged using dye lasers: a basic theory and experimental evidence in human skin. *Lasers Surg Med*. 1981; 1: 263-276.
129. Lowe NJ, Behr KL, Fitzpatrick R, Goldman M, Ruiz-Esparza J. Flash-lamp pumped pulsed dye laser for rosacea-associated telangiectasia and erythema. *J Dermatol Surg Oncol*. 1991; 17: 522-525.
130. Silver BE, Livshots YL. Preliminary experience with KTP/532 nm in the treatment of facial telangiectasia. *Cosmetic Dermatol*. 1996; 9: 61-64.
131. Osorio N, Torezan L (ed). *Laser em Dermatologia*. 2a edição. São Paulo: Roca; 2009.
132. Tanzi EL, Lupton JR, Alster TS. Lasers in dermatology: four decades of progress. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 49: 1-31.
133. Menezes N, Moreira A, Mota G, Batista A. Quality of life and rosacea. Pulsed dye laser impact. *J Cosmetic Laser Ther*. 2009; 11: 139-141.
134. Angermeier MC. Treatment of facial vascular lesions with intense pulsed light. *J Cutan Laser Ther*. 1999; 1: 95-100.
135. Weiss RA, Weiss MA, Beasley KL. Rejuvenation of photoaged skin: 5-year results with intense pulsed light of the face, neck and chest. *Dermatol Surg*. 2002; 28: 1115-1119.
136. Neuhaus IM, Zane LT, Tope WD. Comparative efficacy of non-purpuragenic pulsed dye laser and intense pulsed light for erythematotelangiectatic rosacea. *Dermatol Surg*. 2009; 35: 920-928.
137. Lim HS, Lee SC, Won YH, Lee JB. The efficacy of intense pulsed light for treating erythematotelangiectatic rosacea is related to severity and age. *Ann Dermatol*. 2014; 26: 491-495.
138. Nybaek H, Jemec GB. Photodynamic therapy in the treatment of rosacea. *Dermatology*. 2005; 211: 135-138.
139. Bryld LE, Jemec GB. Photodynamic therapy in a series of rosacea patients. *J Eur Acad Dermatol*. 2007; 21: 1199-202.

www.medigraphic.org.mx