

### Lo que debemos saber sobre rosácea.

Ana María Kutz E<sup>1</sup>, Tirza Saavedra U<sup>2</sup>.

<sup>1,2</sup> Servicio de Dermatología Hospital Clínico Universidad de Chile.

Rosácea es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, muy frecuente en nuestro medio y en el mundo, constituyendo uno de los principales motivos de consulta que se observan en la práctica clínica diaria. Dado que la piel del rostro es el principal sitio comprometido, afecta a los pacientes no solo desde el punto de vista médico, sino que también afecta su vida social y profesional. Por lo tanto, es importante conocer su definición, subtipos y patogenia, para tener una comprensión global de esta patología y poder realizar mejores intervenciones terapéuticas.

#### Definición

La rosácea se define como una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, que se caracteriza por la presencia de eritema persistente de al menos tres meses de evolución, de predominio centro facial, afectando con mayor frecuencia las áreas convexas de la cara (mejillas, nariz, frente y mentón). Se acompaña de varios signos clínicos muy sugerentes pero no necesarios para el diagnóstico, como *flushing* (eritema transitorio), telangiectasias, pápulas y pústulas<sup>1</sup>. Hallazgos secundarios incluyen la presencia de edema, placas, ardor, xerosis, *flushing* periférico, cambios fimatosos y manifestaciones oculares. Cuando están presentes, estos signos nos ayudan a definir el subtipo de rosácea que el paciente manifiesta<sup>1</sup>. Es importante excluir otros diagnósticos y enfermedades que se pueden presentar con eritema facial, pero que no cumplen las características específicas de la rosácea.

#### Epidemiología

La prevalencia exacta de la rosácea en nuestro medio es desconocida. Es más común en las poblaciones caucásicas, pero afecta a personas de todas las razas.

Se observa tanto en mujeres como en hombres, siendo más prevalente en el sexo femenino. Sin embargo, los hombres desarrollan con mayor frecuencia cambios fimatosos. La edad de presentación más frecuente es entre los 30 y 50 años, siendo

un 57% de los casos diagnosticados antes de los 50 años<sup>2</sup>. También puede afectar a niños y ancianos.

La prevalencia estimada en Estados Unidos es de aproximadamente 5%, afectando entre 13 a 14 millones de personas. Estudios en países de Europa del norte estiman una prevalencia de entre 1,5% a 10%<sup>2</sup>.

#### Patogenia

Actualmente la etiopatogenia exacta de la rosácea se desconoce. La mayoría de los autores concuerdan en que se trata de una patología primariamente inflamatoria.

Existen muchas teorías que tratan de explicar la gran diversidad de signos y síntomas que presentan los pacientes, entre ellos, anormalidades vasculares, degeneración de la matriz dérmica, microorganismos como *Demodex folliculorum* y *Helicobacter pylori*, anormalidades de la unidad pilosebácea, factores ambientales y un rol de la inmunidad innata<sup>1,2</sup>.

#### - Anormalidades vasculares.

La zona facial se ve afectada con mayor frecuencia, debido a que existe un mayor flujo sanguíneo al rostro en comparación con otros sitios, y la vasculatura facial es más superficial y está compuesta de vasos más grandes y numerosos. En estos pacientes se postula que existe una desregulación en los mecanismos normales de termorregulación, siendo estos más propensos al *flushing* que sujetos normales<sup>1</sup>.

El aumento de la vasodilatación se asocia con un aumento en los niveles de mediadores inflamatorios como la histamina y prostaglandinas. Además, las especies reactivas del oxígeno (ROS) y las proteasas liberadas por los neutrófilos pueden alterar la angiogénesis y producir daño en el tejido conectivo que soporta los vasos sanguíneos. Todo esto favorece la aparición de eritema y telangiectasias. En general, en estos pacientes se puede observar mayor eritema facial concomitante con mayor frialdad distal.

**Correspondencia:** Tirza Saavedra U.

**Correo electrónico:** tirzasaavedrau@gmail.com

## - Degeneración de la matriz dérmica.

Estudios histológicos han demostrado la presencia de daño endotelial y degeneración de la matriz en piel de pacientes con rosácea. Se postula que esto puede tener un origen primario vascular o en la matriz extracelular.

La alteración de la homeostasis vascular y la presencia de vasos dilatados y tortuosos impiden un adecuado *clearance* de proteínas plasmáticas, mediadores inflamatorios y desechos celulares y metabólicos, lo que llevaría a una inflamación crónica de la matriz, con la consecuente degradación y destrucción<sup>1</sup>.

A su vez, la radiación ultravioleta puede alterar la adecuada función de los vasos sanguíneos y linfáticos, dañando la red de fibras elásticas y de colágeno que soportan estos vasos (elastosis solar). Este daño en el tejido conectivo de la matriz extracelular, con la consiguiente pérdida de soporte de los vasos sanguíneos y linfáticos, sería responsable en parte de la presencia de eritema, telangiectasias, *flushing* y edema. La presencia de linfedema centro facial puede resultar en el desarrollo de hipertrofia y fibroplasia de los tejidos, dando origen a la aparición de fimas, que caracterizan a un subgrupo de pacientes.

## - Microorganismos.

*Demodex*: es un habitante común de la piel de los seres humanos. Su rol patogénico en rosácea es motivo de controversia. Su asociación con la enfermedad se basa en la observación de que el *Demodex* asienta de preferencia en zonas afectadas por rosácea como la nariz y mejillas. Además, la edad de aparición de las lesiones se correlaciona con el hecho de que existe un aumento en la densidad de este parásito con la edad<sup>2</sup>.

Sin embargo, la simple presencia del parásito no se correlaciona con la patología, es su densidad y presencia en sitios extrafoliiculares de mayor trascendencia. Se ha encontrado un aumento en el número de *Demodex* en pacientes con rosácea papulopustular versus controles sanos. Finalmente existe una correlación positiva entre el uso de metronidazol y tetraciclinas y la disminución de *Demodex* en las lesiones de pacientes con rosácea papulopustular.

*Helicobacter pylori*: es la infección más común en los seres humanos. Su papel en la patogenia de la rosácea es controversial. Estudios concluyen que esa asociación se basa en el hecho de que *H. pylori* es comúnmente encontrado en pacientes con rosácea, y que los tratamientos dirigidos a erradicar el microorganismo, en casos sintomáticos, pueden influir positivamente en el pronóstico de la rosácea.

*Bacillus oleronius*: es una bacteria gram negativa, comensal de ácaros *Demodex*. Produce antígenos capaces de estimular

respuesta inmune celular y humoral en rosácea papulopustular (RPP)<sup>2</sup>.

## - Factores ambientales.

Existen una serie de factores gatillantes ampliamente conocidos, que desencadenan o exacerban los episodios de eritema y *flushing* en los pacientes con rosácea<sup>1,2</sup>. Estos factores gatillantes son específicos para cada paciente, y los gatillantes comunes no afectan necesariamente a todos los pacientes. Ellos son exposición a luz solar, temperaturas muy calientes o muy frías, viento, duchas calientes y prolongadas, bebidas calientes, alcohol, alimentos condimentados y picantes, mantequilla, quesos maduros, chocolate, embutidos, exceso de palta, maní, nueces, almendras y castañas, alimentos con níquel en pacientes con alergia demostrada, ejercicio extremo, emociones intensas, cosméticos, irritantes tópicos y algunos medicamentos que inducen *flushing*.

## - Rol de la inmunidad innata.

En los últimos años nueva evidencia sugiere que la rosácea puede estar asociada con una exacerbación de la respuesta inmune innata. Esto se debería a la liberación de péptidos antimicrobianos llamados catelicidinas.

Las catelicidinas pertenecen a una familia de péptidos multifuncionales que actúan como efectores de la respuesta inmune innata, a través de su participación en la primera línea de defensa de la piel, modificando la respuesta inflamatoria, ejerciendo acción angiogénica directa a través de la estimulación de las células endoteliales y activando la inmunidad adaptativa.

Los pacientes con rosácea muestran niveles 10 veces más elevados de catelicidinas en la piel y también de proteasas que activan estas catelicidinas, jugando de esta manera un rol importante en el desarrollo de la enfermedad<sup>2</sup>.

## Clasificación

Antiguamente la rosácea era clasificada en etapas, que incluían una prerrosácea, seguida de tres etapas clínicas definidas, con progresión de la enfermedad de una a otra etapa. En el año 2002 la **National Rosacea Society** (NRS) (USA) propuso un nuevo sistema de clasificación, que es el que se utiliza actualmente<sup>3</sup>. Este clasifica a la rosácea en cuatro subtipos y se basa en las características morfológicas de las lesiones principales y los síntomas acompañantes en cada paciente. Los pacientes pueden presentar características de más de un subtipo, y puede o no existir progresión de un subtipo a otro. Estos subtipos son: eritemato telangiectásico, papulopustular, fimatoso y ocular. No se incluye la pre-rosácea como parte de la clasificación<sup>2,3</sup>.

## Clínica

La rosácea presenta rasgos primarios y secundarios que nos ayudan a definir la enfermedad y establecer los diferentes subtipos. Los rasgos primarios consisten en eritema persistente, eritema transitorio, pápulas, pústulas y telangiectasias. Los rasgos secundarios consisten en ardor o escozor especialmente de la piel malar, apariencia seca, edema facial blando o sólido, manifestaciones oculares y alteraciones fimatosas<sup>1,4,5</sup>.

### - Rosácea Eritematotelangiectásica (RET)

Este subtipo de rosácea se caracteriza por la presencia de eritema persistente de predominio centrofacial, que respeta la zona periocular, pudiendo afectar otros sitios como las zonas periféricas de la cara, las orejas, el cuello y la parte alta del pecho. Clásicamente se acompaña de episodios de *flushing*, definido como la aparición de eritema facial transitorio, de más de 10 minutos de duración. Esto permite distinguirlo del *flushing* fisiológico.

El eritema además se acompaña de telangiectasias, sensación de ardor, sequedad de la piel y gran sensibilidad a productos tópicos, que irritan la piel con mucha facilidad. Se observa un paciente de piel fina, muy sensible, seca, con el eritema característico<sup>1,2,4,5</sup>.

### - Rosácea Papulopustular (RPP)

Este subtipo de rosácea se caracteriza por la presencia de intenso eritema de predominio centro facial, que se acompaña de brotes intermitentes o persistentes de múltiples lesiones inflamatorias, tipo pápulas y pústulas que afectan las áreas convexas de la cara, con mayor frecuencia de forma asimétrica. Un edema leve puede estar presente. La irritación y descamación son poco frecuentes. Existe un claro respeto de la zona periocular al igual que en la RET. Estos pacientes también presentan historia de *flushing*, pero en forma más leve que los pacientes con RET. Los episodios de inflamación recurrentes pueden llevar a un edema crónico y eventuales cambios fimatosos<sup>1,2,4,5</sup>.

### - Rosácea fimatosa

Fima se define como la presencia de una piel marcadamente gruesa, con orificios foliculares grandes y con irregularidades nodulares en su superficie, secundario al crecimiento de las glándulas sebáceas con posterior fibrosis. Puede afectar la nariz (rinofima), mentón (gnatofima), frente (metofima), una o ambas orejas (otofima) y los párpados (blefarofima).

Existen cuatro variantes de rinofima, que se pueden distinguir clínica e histológicamente. Estas son: rinofima glandular, fibrosa, fibroangiomasosa y actínica.

Este subtipo de rosácea afecta característicamente a los hombres. Se piensa que las mujeres se ven menos afectadas por influencia hormonal, diagnóstico más precoz, terapias oportunas y factores desconocidos<sup>1,2,4,5</sup>.

### - Rosácea ocular

La rosácea ocular tiene una frecuencia de 58%. Puede aparecer antes, junto con, o después de la rosácea cutánea. En la mayoría de los pacientes, 50%, los síntomas oculares aparecen después, sin embargo, hasta en un 20% de los afectados las manifestaciones oculares preceden a las cutáneas, y en un porcentaje menor estas aparecen en forma simultánea. La severidad de los síntomas oculares no se correlaciona con la severidad de los síntomas cutáneos<sup>6</sup>.

Las manifestaciones oculares incluyen: blefaritis, conjuntivitis, iritis, escleritis, hipopion, queratitis, fotofobia, dolor, prurito, sensación de cuerpo extraño y ojo seco por defecto o mala calidad de la lágrima.

La blefaritis y la conjuntivitis son las más frecuentes. En casos muy severos, la queratitis puede llevar a una pérdida de la visión<sup>1,6</sup>.

### - Rosácea granulomatosa

Es considerada la única verdadera variante de la rosácea. Es más frecuente en hombres. Histológicamente se caracteriza por la presencia de granulomas. Clínicamente se caracteriza por presencia de pápulas amarillentas, rojas o marrones de apariencia monoforma, y nódulos, localizados en las mejillas o en la piel periorificial. Pueden evolucionar dejando cicatrices. El resto de la piel del rostro es de apariencia normal. Otros síntomas y signos de rosácea no son necesarios para hacer el diagnóstico en esta variedad<sup>1,4,5</sup>.

## Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la rosácea incluye múltiples patologías que pueden cursar con eritema facial y lesiones inflamatorias papulopustulares. Entre ellas destacan enfermedades sistémicas como policitemia vera, enfermedades del tejido conectivo, síndrome carcinoide, mastocitosis y causas neurológicas de *flushing*; medicamentos que inducen *flushing* como vasodilatadores (ej., ácido nicotínico), bloqueadores de los canales de calcio, morfina, tamoxifeno, corticoides sistémicos, ciclosporina, amiodarona; patologías cutáneas como acné vulgar, otras dermatosis acneiformes, dermatitis periorificial, dermatitis seborreica, corticoestropeo, fotodaño, dermatitis de contacto y otras. Algunas pueden aparecer en forma concomitante<sup>1,4,5</sup>.

## Tratamiento

La rosácea se considera una enfermedad tratable y controlable. Existen múltiples modalidades de tratamiento dirigidas al manejo de los signos y síntomas de la enfermedad.

Los principales objetivos terapéuticos son:

- Alivio de los síntomas y signos.
- Prevenir o retrasar la aparición de formas más severas de la enfermedad.
- Facilitar la remisión y evitar las recaídas.
- Mantener la piel en las mejores condiciones posibles.
- Mejorar la calidad de vida de los pacientes con rosácea.

El tratamiento incluye el manejo general de los pacientes, tratamientos tópicos, sistémicos y cirugía<sup>2,4,5,7</sup>.

### 1. Medidas generales

Consiste en la instrucción minuciosa de los pacientes acerca de la cronicidad de su enfermedad, la naturaleza intermitente de las exacerbaciones, las prácticas generales del cuidado de su piel, fotoprotección, modificación de los factores precipitantes, las expectativas del tratamiento, la adherencia y el cumplimiento de éste.

- Cuidados generales de la piel. Es importante que los pacientes sean informados sobre el tipo de productos de uso facial que pueden usar y los que deben evitar. Los productos de limpieza general deberían ser utilizados suavemente, sin frotar. Es preferible evitar los limpiadores a base de alcohol o acetona y los astringentes, dado que con frecuencia producen irritación y eritema. De igual modo no se recomiendan las formulaciones abrasivas o aquellas que contienen agentes exfoliantes, como el ácido glicólico o el ácido salicílico, al menos en la etapa inicial de tratamiento. Pueden usarse *limpiadores libres de jabones*, generalmente en forma de detergente sintético suave en barra o líquido. Luego de la aplicación de algunos productos medicados se puede utilizar un *humectante* si se observa resecaimiento. Es preferible evitar los humectantes que contienen aditivos especiales, como el retinol, en especial al inicio. En pacientes con eritema facial pronunciado, puede ser útil el uso de maquillaje para cubrir las zonas más eritematosas. Se prefieren los maquillajes suaves, líquidos o en polvo. También, el uso de productos calmantes que disminuyen el eritema, como manzanilla, vitamina K y timolol<sup>7</sup>.

- Fotoprotección. La protección diaria contra los rayos ultravioleta es un componente fundamental del tratamiento. Esto se realiza evitando la exposición solar del mediodía, permanencia en áreas de sombra, empleo de sombreros, evitar el bronceado natural o artificial y uso de pantallas solares. Se sugiere la

utilización de una pantalla solar capaz de filtrar rayos UVB y UVA junto con un factor de protección solar.

- Evitar factores desencadenantes. Evitar comidas que desencadenen *flushing*, aliños, alcohol, comidas o bebidas calientes, áreas cerradas, calurosas, saunas, vapor de la ducha, horno de la cocina, plancha, etc.

### 2. Tratamientos tópicos

Múltiples medicamentos tópicos se utilizan para el manejo de pacientes con rosácea; sin embargo, solo tres medicamentos tópicos han sido aprobados por la FDA para uso en estos pacientes. Todos están indicados para el manejo de las pápulas, pústulas y el eritema. Todos pueden irritar el rostro en la etapa aguda. Estos incluyen: Metronidazol al 0,75% y 1%, ácido azelaico 15% gel, sulfacetamida sódica 10% con sulfuro 5%<sup>2,7</sup>.

#### - Metronidazol

Es un antibiótico imidazólico utilizado para el tratamiento de pápulas, pústulas y en menor medida eritema en pacientes con rosácea. No produce cambios en las telangiectasias. Se postula que ejerce su acción al inhibir la formación de especies reactivas del oxígeno y por tener otras propiedades antiinflamatorias. Su eficacia en rosácea no estaría relacionada con sus propiedades antimicrobianas<sup>2</sup>.

Existen múltiples estudios doble ciego, randomizados, con placebo, que han demostrado la efectividad y perfil de seguridad de este medicamento<sup>7</sup>.

En un estudio doble ciego, controlado de 174 pacientes comparando el uso de metronidazol tópico con excipientes, se demostró una reducción en las lesiones inflamatorias de 48% a 65% con metronidazol vs. 20% a 50% con el excipiente.

Existen formulaciones en crema, gel y loción, con concentraciones de 0,75% a 1%. No se han descrito diferencias significativas con la aplicación una o dos veces al día, o con las diferentes concentraciones, por lo tanto se recomienda su uso solo una vez al día, en la concentración mejor tolerada por el paciente, por un promedio de tres a cuatro meses. Se evidencia mejoría clínica a las tres semanas de tratamiento, con inducción de remisión prolongada tras el uso continuo.

El producto está contraindicado en aquellos pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al metronidazol, a los parabenos, o a cualquiera de los componentes de la fórmula, y en casos de rosácea muy irritada y sensible.

Los eventos adversos señalados con mayor frecuencia fueron prurito, sequedad o sensación urente, en menos del 2% de los pacientes. Los efectos sistémicos no fueron significativos debido a que presenta escasa absorción de este tipo. Los estudios de toxicidad cutánea indican que no induce fototoxicidad,

alergia por contacto o sensibilidad por contacto. Se considera categoría B en el embarazo. No se recomienda su uso en el periodo de lactancia<sup>7</sup>.

#### - Sulfacetamida sódica 10%-sulfuro 5%

La loción de sulfacetamida-sulfuro se utilizó inicialmente para el tratamiento del acné vulgar y luego para la dermatitis seborreica y la rosácea. La sulfacetamida tiene propiedades antibacterianas y el componente sulfuro otorga propiedades antifúngicas, antidemodex y efectos queratolíticos. Es útil para el tratamiento de pápulas, pústulas y eritema en pacientes con rosácea. En un estudio doble ciego y controlado de 94 pacientes comparando el uso de sulfacetamida-sulfuro versus el excipiente, la loción de sulfacetamida-sulfuro aplicada dos veces al día redujo significativamente el recuento de lesiones inflamatorias y eritema a las cuatro semanas; en la octava semana de tratamiento los valores de reducción fueron del 78% vs. 83%, respectivamente<sup>7</sup>. Otros estudios han demostrado que existe una eficacia comparable entre la loción de sulfacetamida-sulfuro y el gel de metronidazol al 0,75%<sup>7</sup>.

Las formulaciones con sulfacetamida-sulfuro son especialmente útiles en pacientes que presentan en forma simultánea rosácea y dermatitis seborreica.

Las formulaciones actualmente disponibles son loción, crema, gel o limpiador, y están asociadas con perfiles favorables de seguridad y tolerabilidad. Los pacientes ocasionalmente pueden presentar reacciones locales en el sitio de la aplicación, como sequedad facial, eritema o prurito, pero son en general leves, transitorias y tienden a desaparecer con el tiempo.

Es preferible evitar este agente en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad o alergia a las sulfonamidas o al azufre. La combinación se considera categoría C en el embarazo<sup>2,7</sup>.

#### - Ácido azelaico

Es un ácido dicarboxílico con propiedades antimicrobianas, antiinflamatorias y queratolíticas. Su efecto antiinflamatorio ejercido a través de la reducción de las especies reactivas de oxígeno es lo que otorga su mayor efectividad en el tratamiento de la rosácea.

El ácido azelaico ha sido utilizado para el tratamiento del acné como una formulación en crema al 20%. Investigaciones adicionales han permitido el desarrollo de una formulación en gel al 15%, que mostró una mayor penetración percutánea *in vitro* a pesar de su menor concentración.

Dos ensayos paralelos, doble ciego y controlados con excipientes, de 12 semanas de duración, evaluaron la aplicación del gel de ácido azelaico al 15% dos veces al día para el tratamiento de pacientes adultos con rosácea papulopustu-

losa moderada. En ambos estudios se pudo demostrar una superioridad del gel estadísticamente significativa sobre el excipiente solo, con reducciones en el recuento de lesiones inflamatorias (58% vs. 40% y 51% vs. 39% en ambos ensayos) y en el eritema (44% vs. 29% y 46% vs. 28%). La mejoría en los parámetros de eficacia se evidenció dentro de las primeras cuatro semanas de tratamiento y continuó a lo largo de las 12 semanas del estudio.

El ácido azelaico tiene un adecuado perfil de seguridad y tolerabilidad y no promueve la resistencia bacteriana. Reacciones adversas locales en el sitio de aplicación como prurito, quemazón y ardor, son en general leves y transitorias. Está considerado categoría B en el embarazo<sup>2,7,8</sup>.

#### Otros tratamientos tópicos

##### - Clindamicina (loción y gel 1%).

Antibiótico semisintético efectivo en rosácea papulopustular leve a moderada. Se han visto mejores resultados al compararla con tetraciclina vía oral en algunos estudios en la erradicación de pústulas. Categoría B en embarazo<sup>2,7</sup>.

##### - Eritromicina (loción y gel 2%-4%)

Se utiliza en rosácea papulopustular. Tiene efecto antimicrobiano y antiinflamatorio. Estudios demuestran su utilidad después de cuatro semanas de tratamiento, aplicada dos veces al día, con reducción significativa del eritema, pápulas y pústulas. Efectos secundarios reportados son prurito y sequedad transitoria. Categoría B en embarazo<sup>7</sup>.

##### - Tretinoína (crema 0,025%, 0,05% y 0,1%; gel 0,01% y 0,025%; loción 0,05%).

Su uso se considera controvertido en pacientes con rosácea. La tretinoína tópica promueve el remodelamiento del tejido conectivo en la dermis papilar y reticular y minimiza la inflamación dérmica con el uso a largo plazo. Puede ser útil en rosácea rebelde a tratamiento habitual, pero la recurrencia es común. Debido a su potencial efecto irritante, debe ser utilizada con mucho cuidado en pacientes con rosácea. Además, se ha asociado con la estimulación de la angiogénesis; sin embargo, no se ha demostrado aumento de telangiectasias. Se debe comenzar con una concentración baja y aumentar según tolerancia. Puede existir toxicidad al administrar vitamina A sistémica conjuntamente. La irritación se incrementa cuando es coadministrada con sulfuro, peróxido de benzoilo y resorcinol.

La fototoxicidad aumenta cuando se administra con tetraciclinas, fluoroquinolonas o tiazidas. Es categoría C en el embarazo<sup>7</sup>.

#### - Peróxido de benzoilo (gel, crema, loción 1%-10%).

El peróxido de benzoilo tiene acción antibacteriana y queratolítica, provoca una reducción del contenido de lípidos y ácidos grasos de la piel y una ligera descamación. Es absorbido por la piel y luego metabolizado en ácido benzoico. Cerca del 5% de la droga metabolizada es absorbida sistémicamente y excretada sin alteración por la orina. El compuesto puede provocar sequedad e irritación marcadas, además de dermatitis de contacto alérgica. En algunos pacientes puede producir disminución de pápulas y pústulas. Es categoría C en embarazo<sup>7</sup>.

#### - Inhibidores de la calcineurina

Tacrolimus (ungüento 0,03%-0,1%). Inmunomodulador tópico, que induce una inmunosupresión al inhibir la primera fase de activación de las células T. Útil en el tratamiento de pacientes con rosácea inducida por esteroides. La absorción de tacrolimus es mínima, pero se excreta por la leche<sup>7</sup>.

Pimecrolimus (ungüento 1%). Al igual que tacrolimus su utilidad está demostrada para el tratamiento de pacientes con rosácea inducida por corticoides. Pacientes tratados con pimecrolimus 1% dos veces al día durante cuatro a ocho semanas no mostraron mejores resultados que el vehículo utilizado. No usar en embarazo ni en lactancia.

### 3. Tratamientos sistémicos

#### - Tetraciclinas

Son antibióticos bacteriostáticos, que inhiben la síntesis proteica bacteriana uniéndose a la subunidad 30-S de los ribosomas. Tienen además una acción antiinflamatoria ya que disminuyen la activación del complemento, la liberación de lisosomas de los polimorfonucleares por su unión a calcio alteran la quimiotaxis y reducen la adherencia de los leucocitos a las paredes vasculares, producen desregulación de citoquinas proinflamatorias como IL-1 y TNF $\alpha$  y reducen la producción de especies reactivas del oxígeno. Por otra parte, su uso se ha vinculado a una disminución de la cantidad de ácidos grasos en la piel. Por todo lo anterior son de gran utilidad en el tratamiento de la rosácea y del acné vulgar.

Los antibióticos pertenecientes a la familia de las tetraciclinas generalmente son utilizados por vía oral. Su absorción por vía gastrointestinal es incompleta, variable y se ve afectada por la presencia de alimentos. No deben administrarse con productos lácteos, hidróxido de aluminio, bicarbonato de sodio, sales de calcio o magnesio o preparados con hierro, ya que forman quelatos con estos iones dificultando la absorción. La resistencia se establece en forma lenta, y generalmente es cruzada con respecto a las otras tetraciclinas.

Hoy en día, los derivados de segunda generación, limeciclina, doxiciclina y minociclina, presentan una buena absorción, incluso en presencia de comida. Se distribuyen en todos los tejidos y líquidos del organismo, debido a su liposolubilidad. Por ser lipofílicas, todas las tetraciclinas cruzan la placenta pudiendo causar graves efectos en el desarrollo fetal, como alteración en la formación ósea, llegando incluso al 40% y alteraciones dentarias, por lo que está contraindicado su uso en el embarazo y lactancia<sup>2,7</sup>.

Se unen a proteínas plasmáticas en grado variable, 85% a 95% para minociclina y doxiciclina, y hasta 20 % para la oxite-traciclina. Minociclina y doxiciclina tienen una vida media prolongada, de 16-18 horas versus 6 a 11 horas de la tetraciclina y ocho horas de limeciclina.

Pueden inducir fotosensibilidad, más vista en climas cálidos. Se depositan en tejidos calcificados como dientes y huesos, pudiendo inducir cambios en la coloración de éstos. La minociclina puede desencadenar reacciones tipo vértigo, inestabilidad y tinitus.

Las dosis más utilizadas en nuestro medio son:

**Tetraciclina:** Tratamiento inicial con 500 mg dos a tres veces al día por diez días para corregir y luego 500 mg una vez al día por dos a tres meses.

**Minociclina:** 50-100 mg/día

**Doxiciclina:** 40-100 mg/día. Se puede iniciar con 100 mg dos veces al día por diez días y luego dosis de mantención de 40 mg al día por seis semanas hasta tres meses.

Debido al eventual desarrollo de resistencia bacteriana, se prefiere el uso de doxiciclina en dosis antiinflamatorias de 40 mg/día en períodos de mantención (no disponible en Chile).

#### - Macrólidos

La eritromicina es utilizada como tratamiento sistémico en pacientes con rosácea cuando existe intolerancia, alergia o resistencia al uso de tetraciclinas, o frente a contraindicaciones como embarazo, lactancia y niños menores de 12 años. También es utilizada en el tratamiento de la rosácea ocular. La dosis recomendada es de 500 mg/día. Categoría B en el embarazo.

La claritromicina, macrólido de segunda generación, es útil para el tratamiento de pacientes con rosácea papulopustular, provocando disminución de lesiones inflamatorias y eritema a las seis semanas de tratamiento. Se utiliza en dosis de 250 mg/día. Categoría C en el embarazo.

La azitromicina, también macrólido de segunda generación, sería efectiva en pacientes con rosácea por sus propiedades

antioxidantes. Se utiliza en dosis de 500 mg/día por tres días, descansar cuatro días y volver a repetir por cuatro ciclos. Categoría B en el embarazo.

La ventaja de los macrólidos de segunda generación estaría dada por su mejor biodisponibilidad y menos índice de efectos adversos gastrointestinales. Aún se necesitan ensayos clínicos controlados para demostrar la efectividad de estos antibióticos en el tratamiento de pacientes con rosácea<sup>7</sup>.

#### - Metronidazol

Terapia de segunda línea. Es un antibiótico imidazólico con actividad contra varios agentes anaerobios y protozoos. La terapia oral ha demostrado ser útil en el tratamiento de pápulas y pústulas en la rosácea y como tratamiento de mantención cuando las otras terapias han fallado o están contraindicadas. Dosis: 250 a 500 mg/día. Categoría B en el embarazo.

Puede incrementar la toxicidad de anticoagulantes, litio y fenitoína. La cimetidina puede incrementar la toxicidad del metronidazol. Se puede presentar reacción disulfiram con la ingesta de etanol. Es necesario ajustar dosis en enfermedad hepática<sup>7</sup>.

#### - Isotretinoína

La isotretinoína es un eteroisómero sintético del ácido holo-trans-retinoico (tretinoína). El mecanismo de acción no se conoce aún en detalle, pero se ha observado que la mejoría clínica del acné grave va asociada a una reducción dosis-dependiente de la actividad de las glándulas sebáceas y una disminución, histológicamente demostrable, de su tamaño. La isotretinoína oral ejerce asimismo un efecto antiinflamatorio sobre la piel. Debido a este efecto reduce el eritema, pápulas y pústulas en pacientes con RPP. Generalmente se indica cuando la rosácea no ha respondido a otros tratamientos. También ha demostrado disminuir el volumen nasal en rinofima. En este grupo, los mejores resultados se han visto en pacientes jóvenes con enfermedad poco avanzada<sup>7</sup>.

La dosis puede fluctuar entre 0,5-1 mg/kg, pero algunos autores prefieren dosis baja (10 mg/día) durante uno a tres meses. Está contraindicada en el embarazo, lactancia, insuficiencia renal o hepática, hipervitaminosis A, y en pacientes con hiperlipidemia o hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes del preparado.

## 4. Láser

Es de utilidad para disminuir telangiectasias, eritema y cambios fimosos. El láser vascular, como el laser de colorante pulsado, emite una luz que es absorbida selectivamente por la oxihemoglobina, permitiendo la destrucción del vaso sin provocar daño del tejido adyacente. Es de elección para el tratamiento de eritema persistente y vasos superficiales. Para vasos más

profundos se pueden utilizar mayores longitudes de onda, como Er:Yag y Nd:Yag. La rinofima puede ser tratada con una variedad de métodos quirúrgicos, incluyendo láser *resurfacing* ablativos como láser de CO<sub>2</sub>. Los resultados cosméticos son comparables a una resección parcial con electrocirugía o radiofrecuencia. No se ve aumentado el riesgo de infección ni de cicatrices. La eficacia a largo plazo no ha sido estudiada, pero la terapia de mantención puede ser necesaria para el control de las manifestaciones vasculares de la enfermedad, ya que las telangiectasias y el eritema tienden a recidivar<sup>7</sup>.

## 5. Terapia de luz pulsada

La luz pulsada penetra la piel más profundamente que el láser vascular y actúa sobre múltiples cromóforos como hemoglobina y melanina. Se usa para tratar lesiones vasculares, lesiones pigmentarias y fotoenvejecimiento. Permite el tratamiento de áreas grandes y vasos profundos. Se han reportado tratamientos exitosos en muchos pacientes con baja incidencia de efectos adversos<sup>7</sup>.

## 6. Otros tratamientos

### - Fitoterapia

Debido a que en muchas ocasiones el tratamiento es insatisfactorio, los pacientes recurren al uso tópico de hierbas. Entre éstas podemos mencionar té verde, manzanilla, lavanda, licorice, aceite del árbol de té y harina de avena, entre otras. La utilidad de la mayoría de estas hierbas está basada en su capacidad antiinflamatoria<sup>2,7</sup>.

### Antihistamínicos

En pacientes que refieren prurito también es útil el uso de anti-histamínicos, que además de su efecto antipruriginoso otorgan un efecto antiinflamatorio<sup>2,7</sup>.

### Rosácea ocular

Siempre se debe preguntar dirigidamente por la presencia de síntomas oculares, y realizar una derivación oportuna al oftalmólogo si estuviesen presentes. El tratamiento de la rosácea ocular está orientado a prevenir la irritación ocular con lubricación (lágrimas artificiales) y limpieza de párpados y a controlar la inflamación con drogas tópicas y sistémicas. Las tetraciclinas son de elección, provocando distintos efectos, como disminución de la flora bacteriana y de la expresión de metaloproteinasas, alteran la secreción de las glándulas de Meibomio, inhiben las lipasas bacterianas e inducen un efecto inmunomodulador. Se recomienda el uso de doxicilina en dosis de 100 mg/día por 12 semanas. Protección ocular con lentes solares<sup>6,7</sup>.

## Rinofima

La isotretinoína oral en bajas dosis es el tratamiento de elección para rinofima leve a moderada de corta evolución. En pacientes con estadios más avanzados de la enfermedad se requiere de intervenciones quirúrgicas solas o en combinación con tratamiento sistémico. Alternativas quirúrgicas incluyen remodelación con bisturí, electrocoagulación y radiofrecuencia, dermabrasión, ablación con láser o una combinación de técnicas<sup>7</sup>.

## Referencias bibliográficas

1. Crawford GH, Pelle MT, James WD. Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51(3):327-341.
2. Elewski BE, Draelos Z, Dréno B, Jansen T, Layton A, *et al*. Rosacea-global diversity and optimized outcome: proposed international consensus from the Rosacea International Expert Group. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001;25(2):188-200.
3. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, Drake L, Feinstein A, *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(4):584-587.
4. Guy F Webster. Rosácea y enfermedades relacionadas. Bologna J, Jorizzo J., Rapini R. *Dermatología*. Primera edición. Editorial Elsevier Madrid, España, 2004; 39:545-552.
5. Michelle T. Pelle. Rosacea. Fitzpatrick's. *Dermatology in General Medicine*. Séptima edición. Editorial McGraw Hill Medical USA, 2008; 79:741-747.
6. Lobos MC, Saavedra T, Bello MP. Estudio de Compromiso Ocular en Pacientes con Rosácea. *Rev Chilena Dermatol* 2008; 24(3):212-217.
7. Pelle MT, Crawford GH, James WD. Rosacea: II. Therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51(4):499-512.
8. Thiboutot D, Thieroff-Ekerdt R, Graupe K. Efficacy and safety of azelaic acid (15%) gel as a new treatment for papulopustular rosacea: Results from two vehicle-controlled, randomized phase III studies. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 48(6):836-845.

Hidratación y Limpieza **natural**  
en **equilibrio** con la piel

dermotivin Original  
Líquido

dermotivin Original  
Solo para uso tópico  
almacenar en frío

La versatilidad del limpiador

**97%** de los pacientes sintió la piel más hidratada

dermotivin Original

La armonía del limpiador hidratante  
Satisfacción cosmética superior

Aloe Vera y Calendula

**GALDERMA**  
Committed to the future of dermatology