

REVISIÓN

Rosácea

D. Barco y A. Alomar

Servicio de Dermatología. Hospital de Sant Pau. Barcelona. España.

Resumen. La rosácea es una dermatosis inflamatoria crónica que asienta en el área centrofacial de pacientes de mediana edad. Se caracteriza por episodios transitorios de rubor, eritema permanente, telangiectasias, pápulas y pústulas, con ausencia de comedones. Se desconocen los mecanismos fisiopatológicos subyacentes, aunque se dispone de varias hipótesis que implican principalmente las alteraciones vasculares y la infestación por microorganismos como *Demodex folliculorum*. La rosácea se clasifica en 4 variantes, que tienen un manejo terapéutico distinto, basado en el cuidado de la piel, los antiinflamatorios tópicos, los antibióticos y los retinoides tópicos o sistémicos y, en determinados casos, la terapia basada en la luz y la cirugía.

Palabras clave: rosácea, rubefacción, *Demodex folliculorum*, metronidazol, ácido azelaico, tetraciclinas, retinoides.

ROSACEA

Abstract. Rosacea is a chronic inflammatory skin disease appearing in the central area of the face of middle-aged patients. It is characterized by flushing, permanent erythema, telangiectasia, papules, pustules, and the absence of comedones. Its underlying pathophysiological mechanisms are not completely understood, although a number of hypotheses point to vascular abnormalities and infection by microorganisms such as *Demodex folliculorum*. Rosacea is classified into 4 subtypes, which determine the therapeutic approach based on skin care, topical antiinflammatory agents, topical and oral antibiotics and retinoids, and, in some instances, light-based therapy and surgery.

Key words: rosacea, flushing, *Demodex folliculorum*, metronidazole, azelaic acid, tetracyclines, retinoids.

Introducción

La rosácea es una dermatosis inflamatoria crónica caracterizada por la aparición de eritema, telangiectasias, pápulas y pústulas en el área centrofacial. Su etiología es desconocida, aunque se han implicado varios factores como los trastornos de la reactividad vascular y la respuesta inmunológica frente a microorganismos como *Demodex folliculorum* o *Helicobacter pylori*. Como consecuencia del limitado conocimiento sobre la fisiopatología de la enfermedad, las opciones terapéuticas no están dirigidas contra los mecanismos patogénicos ni son curativas. El tratamiento se basa en el uso de antibióticos, antiinflamatorios y retinoides, por vía tópica o sistémica. Para determinados signos pueden emplearse los láseres, y en casos graves se puede recurrir a técnicas quirúrgicas.

Correspondencia:
Agustín Alomar Muntañola.
Servicio de Dermatología.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
C/ Sant Antoni Maria Claret, 167.
08025 Barcelona. España.
aalomar@santpau.es

Aceptado el 18 de diciembre de 2007.

Epidemiología

La rosácea es una enfermedad propia de sujetos de entre 30 y 50 años¹⁻⁴. Según la *National Rosacea Society* se calcula que en los Estados Unidos hay 14 millones de personas afectas⁵⁻⁷. En Europa el porcentaje de la población con rosácea se estima entre el 1,5 y el 10%¹. Desde 1990 hasta 1997 esta enfermedad supuso 1,1 millones de visitas ambulatorias a hospitales y consultas médicas en los Estados Unidos⁴. Algunos autores afirman que comprende un 1% de las consultas dermatológicas⁷. Es más frecuente en mujeres (razón 3:1)² y en personas con fototipos de Fitzpatrick I y II^{1,4,5,8}, aunque incide en todas las razas³. En varones tiende a ser más grave^{5,7,9,10}, con mayor incidencia de complicaciones⁹ y una prevalencia más alta de la variante fimatosa^{3,7}. Se cree que hay una predisposición genética para padecer rosácea, ya que hasta un tercio de los pacientes refieren una historia familiar positiva¹. Los factores de riesgo son el daño actínico crónico, el uso de corticoesteroides tópicos, la tendencia espontánea a la rubefacción (*flushing* en la literatura anglosajona), la genética y ser originario del norte o del este de Europa^{5,10}. Dado que la rosácea suele afectar al área facial supone un impacto psicológico, social y laboral considerable¹¹: hasta un 70% de los pa-

cientes refieren una pérdida de autoestima y de confianza en sí mismos⁶, y otro 70% expresa que sus relaciones profesionales están comprometidas por el impacto estético de la enfermedad; hasta un tercio han perdido el puesto de trabajo por este motivo⁶.

Clínica

La rosácea es una enfermedad centrofacial: afecta la nariz, las mejillas, el mentón, la frente y la glabella^{7,8}. Raramente podemos encontrar lesiones extrafaciales en regiones proclives al daño solar, como las orejas, el escote, el cuello, la espalda y el cuero cabelludo^{7,8}. Los signos característicos son: eritema (transitorio o fijo), episodios de rubefacción, telangiectasias, edema, pápulas y pústulas^{5,8}. Las lesiones se distribuyen simétricamente¹² respetando la zona periocular¹¹. A diferencia de lo que ocurre en el acné, la rosácea no presenta comedones¹³. Para algunos autores el eritema central prolongado durante más de tres meses es el hallazgo de mayor importancia, y proponen que sea el único criterio obligatorio para su diagnóstico¹¹. El rubor espontáneo, las telangiectasias, las pápulas y las pústulas son frecuentes, pero no necesarias para el diagnóstico¹¹. Hay otros hallazgos secundarios, reflejados en la tabla 1, que pueden coincidir o ser independientes de los primarios⁷. La coexistencia de descamación de dermatitis seborreica o perioral no es rara. Basándose en el tipo de lesión predominante el *National Rosacea Society Expert Committee* propuso en el 2002 una clasificación clínica de la rosácea, que incluye 4 subtipos¹⁴:

1. Rosácea eritemato-telangiectásica. El aspecto más importante es la historia de rubefacción. Sus episodios suelen durar más de 10 minutos⁸ y pueden ser precipitados por algunos agentes que citaremos más adelante. También aparecen el eritema persistente, las telangiectasias y el edema centrofacial^{4,8} (fig. 1). Pueden verse implicadas las orejas, el cuello y el escote⁷. En ocasiones el paciente refiere prurito, quemazón y/o descamación¹³, y su piel tiene mayor tendencia a experimentar los efectos adversos locales de los preparados tópicos⁸.
2. Rosácea pápulo-pustulosa (clásica). Se caracteriza por pápulas y pústulas en la región centrofacial⁸, perioral, perinasal o periocular⁷ (figs. 2 y 3). El eritema central también está presente^{4,7} y no se observan comedones^{4,13}. Los episodios de rubefacción y el eritema persistente pueden conducir a un edema blando de días de duración, o a un edema duro sin fóvea en la frente, la glabella, los párpados superiores, la nariz y las mejillas. Esta presentación se denomina enfermedad de Morbihan y puede confundirse con una celulitis⁷. El edema periorbitario puede ser la presentación inicial. Las telangiectasias son menos frecuentes que en la rosácea eritemato-

Tabla 1. Clínica de la rosácea

Hallazgos primarios	Hallazgos secundarios
Eritema transitorio (rubefacción)	Quemazón, prurito
Eritema persistente	Placas (áreas eritematosas engrosadas)
Telangiectasias	Sequedad
Pápulas	Edema
Pústulas	Afectación ocular Lesiones fimatosas Lesiones extrafaciales



Figura 1. Ilustración clásica donde se representan los aspectos más característicos de la rosácea: eritema malar, pápulas y pústulas.



Figura 2. Rosácea eritemato-telangiectásica con mínimo componente papuloso.

telangiectásica, y los episodios de rubefacción son menos habituales e intensos.

3. Rosácea fimatosa. La mayoría de los pacientes son varones. Se compone de pápulas o nódulos y engrosamiento



Figura 3. Rosácea pápulo-pustulosa leve.

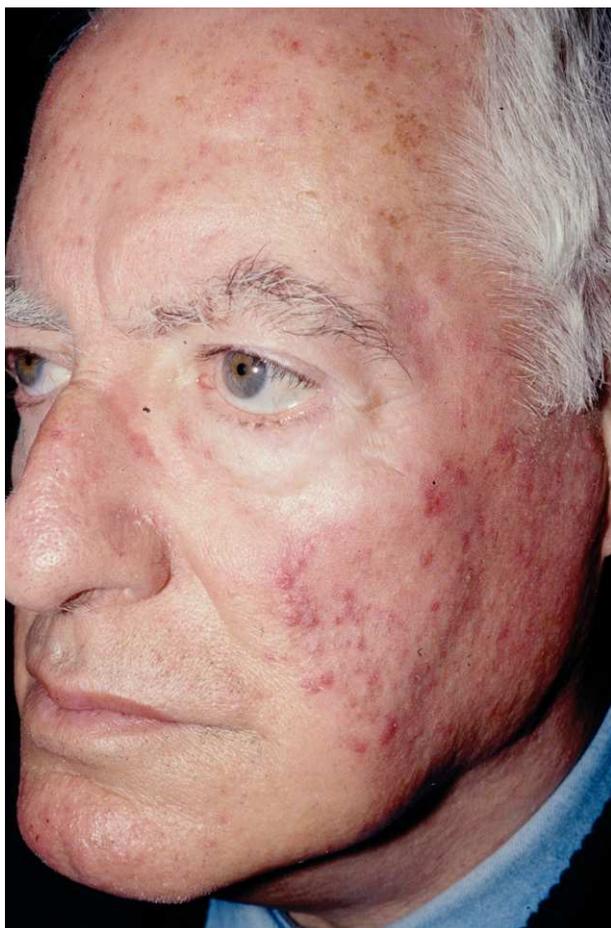


Figura 4. Rosácea pápulo-pustulosa grave antes del tratamiento.

de la piel⁸, con una acentuación de los orificios foliculares, que pueden contener tapones de sebo y queratina⁷ (fig. 4). Las telangiectasias nasales suelen ser frecuentes¹³. Es posible encontrar signos de rosácea eritema-



Figura 5. Rosácea ocular. Obsérvese la afectación conjuntival (blefaritis).

to-telangiectásica y pápulo-pustulosa⁸, y lo habitual es que siga a estos dos subtipos de rosácea⁷. Suele asentar en la nariz (rinofima), aunque se puede encontrar en el mentón (gnatofima), la frente (metofima), la oreja (otofima) o los párpados (blefarofima)⁷.

4. Rosácea ocular. Se centra en los párpados, la conjuntiva y la córnea. Habitualmente va acompañada de lesiones cutáneas, aunque no son obligatorias para el diagnóstico. La afectación ocular puede preceder a la cutánea en un 20% de los casos⁷. Su incidencia está subestimada, y se calcula que hasta el 58% de los pacientes con rosácea tiene clínica ocular, desde una blefaritis leve hasta una afectación corneal con riesgo de opacidades, cicatrices y pérdida de la visión^{7,8}. La blefaritis y la conjuntivitis son los hallazgos más frecuentes⁷ (fig. 5), aunque pueden presentarse muchos otros síntomas (tabla 2).

En esta clasificación se incluyen dos variantes aparte: a) rosácea granulomatosa: se caracteriza por pápulas o nódulos amarillos, marrones o eritematosos periorales, perioculares, y/o malares (fig. 6). Suelen ser menos inflamatorios que en la rosácea pápulo-pustulosa¹³. Hasta un 15% de los pacientes tienen afectación extrafacial⁷. Algunos autores prefieren considerar esta entidad como una dermatitis granulomatosa distinta de la rosácea, dado que no asocia erite-

ma ni localización centrofacial⁸. La presencia de otras lesiones de rosácea es frecuente, aunque no obligatoria para diagnosticar la enfermedad⁷; b) rosácea fulminante inicialmente se denominó «pioderma facial», y actualmente se considera una variante extrema de rosácea. Suele aparecer súbitamente en mujeres jóvenes, en forma de pápulas, pústulas y nódulos coalescentes situados en el mentón, las mejillas y la frente⁷. Puede empezar como un cuadro de rosácea leve.

La clasificación de la rosácea por subtipos es primordial, ya que permite un mejor manejo terapéutico¹¹.

Histología

El aspecto histológico de las lesiones de rosácea es variable en función del estadio biopsiado. En los períodos iniciales se observa un infiltrado inflamatorio perivascular superficial compuesto por linfocitos, telangiectasias e infiltrados de neutrófilos y linfocitos alrededor de los infundíbulos foliculares⁷. En los estadios más avanzados los neutrófilos se acumulan intrafolicularmente, y alrededor de los folículos se forman infiltrados con histiocitos epitelioides y linfocitos. Es posible encontrar granulomas epitelioides no caseificantes rodeados de linfocitos y células plasmáticas en los infiltrados inflamatorios, que normalmente son consecuencia de la ruptura de los folículos afectados. En la dermis superior suelen encontrarse telangiectasias notables, y en algunos pacientes la elastosis actínica es destacada⁷. Los cambios histológicos del rinofima se componen de hiperplasia de las glándulas sebáceas, dilatación de los infundíbulos foliculares, telangiectasias e infiltrados linfocitosarios y de células plasmáticas perifoliculares. Es frecuente observar supuración, granulomas y fibroplasia⁷.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Para el diagnóstico de rosácea se requiere que en las áreas convexas de la cara aparezcan uno o más de los signos primarios^{11,15} (tabla 1). La presencia de hallazgos secundarios no es obligatoria para el diagnóstico, aunque suelen presentarse asociados a los primarios o incluso aisladamente. La combinación de dos o más signos secundarios no implica necesariamente el diagnóstico de rosácea¹³. No se dispone de pruebas complementarias ni marcadores clínicos que confirmen el diagnóstico clínico, por lo que la observación y la historia clínica son primordiales⁵. En ella deben constatar los factores que precipitan y alivian los episodios de rubefacción la frecuencia y duración de los mismos, la morfología y el curso temporal de las lesiones y los factores que mejoran o empeoran el cuadro. La misma *National Rosacea Society* identificó los factores provocadores de rubefacción que refieren los pacientes con mayor frecuencia, sien-

Tabla 2. Clínica de la rosácea ocular

Blefaritis
Conjuntivitis
Sensación de sequedad, quemazón, prurito o sensibilidad a la luz
Visión borrosa
Telangiectasias conjuntivales y del limbo esclerocorneal
Erosiones epiteliales puntiformes
Infiltrados corneales
Úlceras corneales
Vascularización corneal



Figura 6. Rosácea pápulo-pustulosa grave antes del tratamiento con isotretinoína oral.

do el más habitual la exposición al sol¹⁵. En la tabla 3 mostramos los precipitantes identificados de rubefacción y de lesiones. El diagnóstico diferencial de la rosácea debe establecerse con el acné, la dermatitis seborreica, la dermatitis perioral, el síndrome carcinoide⁵, las enfermedades del tejido conectivo (lupus eritematoso, dermatomiositis y enfermedad mixta del tejido conectivo), la policitemia vera y la mastocitosis¹¹. En ocasiones puede plantearse el diagnóstico diferencial con la dermatitis de contacto alérgica o la fotoalérgica¹¹. En todas estas enfermedades se dispone de pruebas complementarias que ayudan a llegar a su diagnóstico.

Fisiopatología

Se desconoce el mecanismo por el cual se produce esta enfermedad. Debido a la variabilidad clínica que presenta la rosácea es probable que el factor causante no sea único y que haya distintos mecanismos fisiopatogénicos implicados. To-

Tabla 3. Precipitantes de rubefacción y/o lesiones e irritantes comunes en la rosácea

<i>Factores alimentarios</i>	Hígado, yogur, crema agria, queso, berenjena, tomate, espinacas, lima, judías blancas, guisantes, aguacate, plátano, ciruela roja, pasas, higo, cítricos, chocolate, vainilla, salsa de soja, vinagre, comidas picantes y calientes, derivados de levaduras, alcohol, bebidas calientes
<i>Factores emocionales</i>	Estrés, ansiedad
<i>Factores climáticos</i>	Sol, viento intenso, frío, humedad
<i>Temperatura</i>	Ambiente caldeado, saunas, baños calientes
<i>Productos cosméticos y fármacos</i>	Cosméticos y <i>sprays</i> , especialmente que contengan alcohol, hammamelis o fragancias. Sustancias hidroalcohólicas o acetoadas. Vasodilatadores, corticoides tópicos
<i>Factores relacionados con el estado de salud</i>	Menopausia, síndrome de abstinencia por cafeína, tos crónica
<i>Ejercicio físico</i>	Ejercicio intenso o carga de peso
<i>Irritantes comunes en la rosácea</i>	Acetona, alcohol, propilenglicol, alfa-hidroxiácidos, lauril sulfato sódico, liberadores de formaldehído, ácido sórbico, ácido para-aminobenzoico, cinamatos, benzofenonas, mentol, alcohol benzílico, alcanfor

Modificadas de citas bibliográficas 10 y 51.

das las teorías sobre la fisiopatología de la rosácea cuentan con resultados contradictorios en distintos estudios.

Alteración vascular

Es uno de los factores más citados, por la importancia que tiene la rubefacción entre los síntomas de la rosácea. Consiste en un aumento de la circulación sanguínea de la dermis superficial. Parece que la respuesta vasodilatadora fisiológica ante los estímulos humorales y neurales está conservada en la rosácea eritemato-telangiectásica y en la pápulo-pustulosa, siendo el flujo basal facial el que está aumentado¹⁶. El eritema es más visible en el área centrofacial porque los vasos de esa región son más superficiales, mayores y más numerosos que en otras áreas^{8,11}. La repetición de episodios de rubefacción puede conducir a una pérdida del tono vascular, con una dilatación de los pequeños vasos dérmicos y de los linfáticos⁷. La respuesta normal a la hipotermia es el aumento de flujo desde los vasos cutáneos

hacia el cerebro para refrigerar el mismo. Este fenómeno parece ser defectuoso en la rosácea, ocasionando rubefacción más fácilmente ante los estímulos térmicos^{7,8,11}. También apoya la teoría de la predisposición a la vasodilatación el empeoramiento clínico con la ingesta de vasodilatadores y la incidencia aumentada de migraña entre los pacientes⁷. No se han obtenido datos sólidos sobre posibles alteraciones en la concentración de sustancias vasoactivas como la sustancia P, el péptido intestinal vasoactivo, la serotonina, la gastrina, la histamina o las prostaglandinas^{8,11}.

Radiación ultravioleta

Hay varios puntos que apoyan esta hipótesis, como son la preferencia de la rosácea por las áreas fotoexpuestas y el respetto por las fotoprotegidas, el hecho de ser más frecuente en fototipos claros, el aumento de brotes durante la primavera, la poca afectación de la población joven y la presencia de elastosis actínica en las muestras histológicas^{7,11,17}. El daño solar crónico conduciría a una acumulación de proteoglicanos y material elastótico en la dermis, que alteraría el soporte estructural vascular y favorecería la extravasación de fluidos, proteínas y mediadores inflamatorios^{1,7,17}. La radiación ultravioleta (UV) induce la proteína activadora 1 de la matriz y las especies reactivas de oxígeno, que incrementan la actividad de las enzimas que degradan el colágeno, las metaloproteinasas^{1,17}. La radiación UV-B activa la sintetasa de óxido nítrico endotelial y la de los queratinocitos, que generan óxido nítrico¹⁸. Éste es un modulador inflamatorio y de la respuesta vascular que también aumenta la síntesis de metaloproteinasas¹⁸. No obstante, hay datos contradictorios en lo que respecta al papel de la radiación UV¹¹: algunos estudios muestran que el porcentaje de empeoramiento de la rosácea con la fotoexposición es bajo¹⁹⁻²¹, otros indican que es muy elevado¹⁵ o que incluso se produce una mejoría²¹. La reducción de las lesiones podría explicarse por el efecto inmunosupresor de la radiación UV¹⁷. Varios trabajos no han constatado un aumento de la sensibilidad a la radiación UV con pruebas de fotoprovocación^{8,20-22}, ni mayor historia de fotoexposición o de daño solar cutáneo²¹ entre pacientes. En conclusión, resulta difícil extraer una idea clara sobre el protagonismo real de la fotoexposición y la génesis de la rosácea.

Degradación de la matriz dérmica

Según esta hipótesis la lesión vascular precede a la alteración de la matriz, que es consecuencia de la extravasación de proteínas séricas, mediadores inflamatorios y desechos metabólicos de los vasos afectados^{1,11}. Otros autores opinan lo contrario: la radiación UV deterioraría las fibras elásticas y colágenas del soporte dérmico, dañándose los vasos sanguí-

neos y linfáticos, que en estas condiciones perderían parte de su contenido^{7,23-25}. La conservación de la respuesta vascular constrictora ante agentes vasoactivos apoya la teoría del daño matricial primario¹¹.

Demodex

El papel de *Demodex folliculorum* y *Demodex brevis* ha sido debatido ampliamente⁷. Es un comensal habitual de los infundíbulos foliculares⁸ centofaciales de la nariz y las mejillas^{8,26}. Algunos autores han encontrado una prevalencia de infestación mayor en los pacientes con rosácea^{27,28} que apoyaría una relación causal entre el microorganismo y la enfermedad. La densidad normal de *Demodex* aumenta con la edad, paralelamente a la incidencia de rosácea. En los pacientes parecen existir respuestas inmunitarias contra antígenos de *Demodex*^{22,29}, que podrían generar lesiones inflamatorias por hipersensibilidad retardada³⁰ y granulomas cuando éste penetra en la dermis^{31,32}. De todos modos, la prevalencia de *Demodex* es del 100% en adultos sanos, por lo que las lesiones no se relacionan tanto con su presencia como con su densidad y localización extrafolicular¹¹. Se dispone de otros datos contradictorios: en la rosácea pápulo-pustulosa sí se ha encontrado una mayor densidad del microorganismo en las biopsias, pero no en la variante eritemato-telangiectásica^{33,34}. Algunos estudios han relacionado *Demodex* con la inflamación linfocítica perifolicular, y otros no han conseguido encontrar ninguna asociación^{24,25}. Se desconoce si el éxito terapéutico de metronidazol se debe a una respuesta inmunológica o a la generación de un metabolito que actúe sobre *Demodex*, ya que éste sobrevive a altas concentraciones del antibiótico³⁵⁻³⁷. Asimismo, tras cursos de tetraciclina oral no se ha observado una disminución en el número de *Demodex* entre los pacientes²⁷.

Helicobacter pylori

Su hipotético papel deriva de la asociación histórica entre la rosácea y algunas alteraciones gastrointestinales (por ejemplo gastritis o aclorhidria), la fluctuación estacional que comparten la úlcera gastroduodenal y la rosácea y la efectividad del metronidazol sobre ésta y sobre *H. pylori*^{8,11}. En algunos estudios se ha observado una alta prevalencia de anticuerpos frente a *H. pylori*³⁸⁻⁴⁰ entre sujetos con rosácea, y en otros una mejoría de la dermatosis tras el tratamiento erradicador de *H. pylori*^{38,41,42}. Contrariamente, otros trabajos no encuentran diferencias cuantitativas de anticuerpos frente a *H. pylori* entre pacientes y controles, ni mejoría de las lesiones cutáneas tras su erradicación⁴³⁻⁴⁵. Las cepas de *H. pylori* que sintetizan las citotoxinas CagA o VacA pueden liberar sustancias vasoactivas como la histamina, las prostaglandinas, los leucotrienos y algunas citocinas, que podrían estar implicadas en la rosácea. De los sujetos con rosácea infectados por *H. pylori* un 67% tiene

cepas CagA, mientras que los controles poseen sólo cepas CagA en un 32% de los casos. En éstos el nivel de factor de necrosis tumoral α y de interleucina 8 es elevado y se normaliza tras el tratamiento erradicador⁴⁶.

Anomalías de la unidad pilosebácea

La importancia de las alteraciones foliculares en la rosácea es controvertida. En tres estudios histológicos de lesiones de rosácea se observó con más frecuencia un infiltrado perivascular que perianexial^{24,25}. No obstante, la distribución de las lesiones en áreas con mayor densidad de folículos pilosebáceos y el que pueda asociar inflamación ocular orientan a la participación de la unidad pilosebácea en la fisiopatogenia⁴⁷. También apoya la teoría folicular el hecho de que varios tratamientos ataquen a microorganismos foliculares (*Propionibacterium acnes* o *Demodex*)^{8,11} y que en la rinofima haya una hiperplasia sebácea con un infiltrado perifolicular con pérdida de estructuras pilosebáceas en los casos más graves^{8,47}.

Agentes externos ingeridos

No se dispone de ninguna evidencia sobre la participación de la dieta u otros factores gastrointestinales en la génesis de la rosácea¹¹. Ningún estudio ha encontrado relación entre el consumo enólico y la aparición de rinofima¹¹. Contrariamente, algunos agentes externos como la amiodarona, los corticoides tópicos, las vitaminas B₆ y B₁₂ sí pueden inducir lesiones rosaceiformes o acneiformes^{8,48-50}.

Genética

Parece que puede haber una predisposición genética para la rosácea, ya que existe una alta prevalencia de la enfermedad entre familiares (hasta un 40% de los pacientes tienen un familiar afecto)⁵¹ y que varios de los factores que precipitan la rubefacción son comunes entre los pacientes⁵².

Defectos de la barrera epidérmica

El aumento de la pérdida transepidérmica de agua que se ha observado en las áreas afectas por la rosácea da soporte a esta hipótesis, aunque es necesario realizar más estudios para llegar a una conclusión⁵³.

Tratamiento

Debido a la falta de conocimiento sobre la fisiopatogenia de la enfermedad, el tratamiento es básicamente sintomá-

Tabla 4. Subtipos, variantes, características y manejo de la rosácea

Subtipo o variante	Características clínicas	Manejo primario	Alternativas
Eritemato-telangiectásica	Rubefacción, eritema, telangiectasias, edema	Metronidazol tópico Ácido azelaico tópico Sulfacetamida sódica con azufre Tetraciclinas orales Tretinoína tópica	Láseres no ablativos Bloqueadores beta Clonidina Rilmenidina AINE Ácido acetilsalicílico Antibióticos tópicos Inhibidores de la calcineurina tópicos
Pápulo-pustulosa	Pápulas, pústulas, eritema, edema	Si es leve, monoterapia con antibiótico tópico Si no es leve, tratamiento tópico más oral: Metronidazol tópico Ácido azelaico tópico Sulfacetamida sódica con azufre Tetraciclinas orales Tras buena respuesta a antibiótico oral puede mantenerse sólo con terapia tópica	Tretinoína tópica Peróxido de benzoilo Permetrina 5% Inhibidores de la calcineurina tópicos Ampicilina oral Metronidazol oral Macrólidos orales Cotrimoxazol oral Isotretinoína oral Terapia con láseres no ablativos
Fimatosa	Pápulas, nódulos, piel engrosada, demarcación folicular, telangiectasias	Retinoides orales Tetraciclinas orales Láseres ablativos Electrocirugía	
Ocular	Telangiectasias, blefaritis, conjuntivitis, queratitis	Higiene ocular Lágrimas artificiales Tetraciclinas orales	Metronidazol tópico Ácido fusídico tópico Metronidazol oral Eritromicina oral
Granulomatosa	Pápulas marrones periorales, perioculares, mlares	Retinoides orales Tetraciclinas orales Ioduro potásico	
Fuminante	Pústulas, nódulos, abscesos, senos	Isotretinoína oral	

El cuidado cutáneo, la fotoprotección, el empleo de maquillaje y evitar los precipitantes de rubefacción son válidos para todos los subtipos de rosácea. AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

Modificada de las citas bibliográficas 7, 12, 50, 55 y 57.

tico. El espectro terapéutico empleado incluye el uso de preparados para el cuidado de la piel, fotoprotección, antiinflamatorios, antibióticos, retinoides, láseres y técnicas quirúrgicas. Para un mejor enfoque terapéutico resulta útil emplear la clasificación actual de la rosácea, siguiendo la pauta de tratamiento recomendada para cada uno de los subtipos (tabla 4). Debe tenerse en cuenta que tanto el tratamiento tópico como el oral resultan inefectivos para la resolución de las telangiectasias⁵ y que, en todas las variantes, éstas pueden mejorar con los dispositivos láser. Los tratamientos aprobados por la *Food and Drug Administration* para el tratamiento de la rosácea se muestran en la tabla 5.

Tratamiento genérico

Evitar los precipitantes

Los pacientes con rosácea o tendencia a la misma presentan episodios de rubefacción o lesiones cuando se exponen

a ciertos factores (tabla 3). Hasta un 78% de los sujetos con rosácea refiere una mejoría de la clínica si evita sus factores precipitantes⁵⁴.

Cuidado de la piel

La piel del paciente con rosácea suele tener una alta sensibilidad y reactividad. La restauración del estrato córneo es un aspecto importante en los sujetos con alteraciones de la barrera epidérmica⁵¹. Además de evitar los productos agresivos se debería emplear un emoliente una o dos veces al día antes de la aplicación del resto de productos. Los limpiadores sin jabón son menos irritantes, presentan un pH más favorable, contienen surfactantes y resecan menos que los jabones⁵². Además, alivian la irritación y reducen el picor, la sequedad y el eritema, por lo que se recomienda su uso en forma de barra o líquido⁵². En la tabla 6 mostramos los aspectos más destacables sobre el uso de fotoprotectores, maquillajes y productos para el cuidado de la piel.

Tabla 5. Terapias aprobadas por la *Food and Drug Administration* para el tratamiento de la rosácea

Tratamientos tópicos	Tratamientos basados en la luz
Metronidazol 0,75% emulsión	Láseres de luz pulsada intensa
Ácido azelaico 15% gel	Otros dispositivos con emisión entre 560-900 nm, con tamaño de disparo entre 4-8 mm y 10-50 mm, con una fluencia máxima de 10-90 J/m
Sulfacetamida sódica 10%/azufre 5% Gel con tinte verde Gel y limpiador sin tinte Gel acuoso y limpiador en vehículo con urea 10% Crema emoliente sin alcohol y jabón espumoso Limpiador con pH neutro Combinado con fotoprotector en crema	

Modificada de la cita bibliográfica 55.

Fotoprotección

Se recomienda el uso diario de fotoprotectores de amplio espectro, como el dióxido de titanio y el óxido de zinc. Son bien tolerados y se dispone de combinaciones con metronidazol o sulfacetamida sódica y azufre. Para reducir una potencial irritación los fotoprotectores deberían contener siliconas como la dimeticona y la ciclometicona, que disminuyen la pérdida transepidermica de agua y mejoran la cosmética y la aplicación del preparado⁵¹.

Maquillaje

Camufla los estigmas de la rosácea, mejorando el aspecto físico y psicológico del paciente¹⁰. Se usan cremas que cubren los defectos con un acabado ajustado al tipo de piel y con una duración prolongada. Idealmente deberían contener un fotoprotector de amplio espectro, siliconas y presentarse en una fórmula líquida no comedogénica y fácil de extender⁵⁵. El tinte verde se utiliza para camuflar los defectos rojos⁵¹. Las depresiones e irregularidades de la superficie hacen que sea más difícil de conseguir un buen resultado cosmético¹⁰.

Tratamiento tópico

Los fármacos tópicos aprobados por la *Food and Drug Administration* se muestran en la tabla 5.

Metronidazol

Es un nitro-imidazol con acción antibacteriana y antiprotozoaria, y es el fármaco más clásico y con mayor número de estudios en la rosácea⁵. Pertenece a la categoría B para su uso durante la gestación⁵¹. Se desconoce el mecanismo por el cual actúa, aunque parece que podría ser por vía antiinflamatoria o inmunosupresora⁷. Se emplea para la rosácea pápulo-pustulosa⁷ y su eficacia ha sido demostrada en crema, gel y loción a concentraciones del 0,75 o 1% con una o dos aplicaciones al día^{51,56}. Reduce el eritema en más del 50%, las pápulas en un 77% y las pústulas en un 80%

Tabla 6. Recomendaciones para la fotoprotección y uso de cosméticos en la rosácea

Los preparados limpiadores deben ser libres de jabones
Se recomiendan las formulaciones ligeras basadas en agua, libres de grasa, y deben evitarse los preparados pastosos difíciles de aplicar y de retirar
Los fotoprotectores y los cosméticos deben contener siliconas como la dimeticona y la ciclometicona, para aumentar la tolerabilidad y la cosmética
Deben evitarse los preparados astringentes, mentoles, alcanfores, aceite de eucalipto o clavo, pimienta, <i>hamamelis</i> , fragancias fuertes y el lauril sulfato sódico
La aplicación del preparado debe realizarse con los dedos, para no dañar la barrera epidérmica
Utilizar fotoprotectores frente a UV-A y UV-B, como los físicos (dióxido de titanio y óxido de zinc)
La crema base debe tener un color similar al de la piel natural. Los maquillajes o fotoprotectores con tinte verde pueden ayudar a disimular los defectos eritematosos. Evitar los tonos rosados o anaranjados.

Modificada de las citas bibliográficas 10 y 50.

a las 12 semanas⁵⁷. Varios estudios han demostrado una eficacia claramente mayor que el placebo¹² con una tolerabilidad excelente⁵⁶. No se aprecian diferencias significativas entre el tratamiento con metronidazol tópico y oxitetraciclina oral a las 8 semanas¹². Los efectos adversos locales son leves e incluyen prurito, irritación y sequedad¹². No se han demostrado diferencias de respuesta valoradas por el paciente entre el ácido azelaico y el metronidazol, aunque la valoración del investigador es más favorable con el ácido azelaico¹². Los efectos adversos son más frecuentes con el ácido azelaico, si bien los de ambos son leves y la tolerabilidad es buena¹². El metronidazol tópico consigue mantener el período de remisión tras un curso de tetraciclinas orales^{10,56} y es el único agente validado por estudios de hasta 6 meses de duración⁵⁶, siendo el fármaco recomendado como tratamiento de mantenimiento^{5,58}.

Ácido azelaico

Es un ácido dicarboxílico saturado con acción antibacteriana, antiinflamatoria, correctora de la queratinización⁷ e inhibidora de la síntesis de especies reactivas de oxígeno de los neutrófilos⁵¹. Es de categoría B para su uso durante el embarazo⁵¹. A la concentración de 20 % en crema y de 15 % en gel es efectivo en la rosácea pápulo-pustulosa, reduciendo el eritema, las lesiones inflamatorias y siendo una opción comparable o mejor que el metronidazol⁶. Al 20 % es más efectivo que el metronidazol al 0,75 % en la reducción de lesiones inflamatorias a las 15 semanas (78,5 % frente a 69,4 %, respectivamente)⁵⁹. La respuesta terapéutica al ácido azelaico es ascendente durante 15 semanas, mientras que la del metronidazol consigue su máximo a las 8 semanas y no se aprecia una mejoría progresiva⁶⁰. Dos estudios controlados y aleatorizados de 12 semanas de duración han mostrado su eficacia a una concentración del 15 %, dos veces al día, en comparación con el placebo para reducir las lesiones inflamatorias (58 y 51 %, respectivamente) y el eritema (44 y 46 % en comparación con el 28 y 29 % del placebo)⁶¹. Los efectos adversos locales son más frecuentes (38 %) que con placebo, aunque leves (quemazón, prurito e irritación¹²). Otro estudio a doble ciego muestra que la incidencia de efectos adversos locales es del 26 %, opinando el 90 % de los pacientes que la tolerabilidad es buena o aceptable⁶².

Sulfacetamida sódica 10 % con azufre 5 %

Es un antagonista competitivo del ácido paraaminobenzoico, un componente esencial para el crecimiento bacteriano y también tiene una acción comedolítica y queratolítica⁵. Pertenece al grupo C para su uso durante la gestación. Suele emplearse como adyuvante (loción o limpiador) en casos graves, con una buena tolerancia⁷. Es eficaz en monoterapia, aunque la combinación de un limpiador de sulfacetamida sódica/azufre con metronidazol en gel obtiene mejores resultados⁵¹. La loción de sulfacetamida/azufre muestra buenos resultados tanto en la disminución del eritema como de las lesiones inflamatorias⁶³. En un estudio ciego las reacciones adversas locales se observaron en el 19 % de los casos, siendo leves⁶⁴.

Peróxido de benzoilo

Los pacientes sin alteración de la barrera epidérmica obtienen una rápida mejoría de las pápulas y las pústulas. De lo contrario, el prurito y el eritema secundarios pueden ser intensos⁵¹. La combinación de peróxido de benzoilo y clindamicina muestra unos resultados esperanzadores, aunque se necesitan más estudios para determinar su eficacia^{12,51}.

Otros antibióticos

Tanto la clindamicina como la eritromicina tópicas han obtenido resultados favorables en la reducción de pápulas y pústulas^{65,66}.

Tretinoína

Los resultados no se observan hasta los dos meses de tratamiento⁶⁷. El retinaldehído parece tener una mejor tolerabilidad⁶⁸.

Inhibidores de la calcineurina

Deben emplearse con cautela, ya que tanto el tacrolimus como el pimecrolimus pueden causar una dermatitis rosaceaiforme como efecto adverso en dermatosis inflamatorias⁶⁹. El tacrolimus está indicado para la rosácea secundaria a la aplicación de corticoides tópicos⁷⁰.

Tratamiento oral

Tetraciclinas

Son bacteriostáticos y con acción antiinflamatoria por disminuir citocinas como la interleucina 1 y el factor de necrosis tumoral α^3 . También son inhibidores de las metaloproteinasas^{3,71} y de la quimiotaxis neutrofílica^{7,71}. Tienen una excelente y rápida respuesta en la rosácea pápulo-pustulosa, aunque las recaídas son frecuentes cuando cesa el tratamiento (50-60 % a los 6 meses)⁷². No reducen el eritema ni las telangiectasias. Las dosis más frecuentemente empleadas son: tetraciclina 250-1.000 mg/día, doxiciclina 100-200 mg/día y minociclina 100-200 mg/día³. La tetraciclina resulta menos efectiva que la doxiciclina o la minociclina, que obtienen respuestas equivalentes⁷, tienen mayor biodisponibilidad y pueden tomarse con alimentos⁵¹. La dosis de 100 mg/día de doxiciclina o minociclina se mantiene durante 2-4 semanas y se disminuye progresivamente cuando el cuadro mejora sustancialmente, hasta conseguir la cantidad mínima que controla la enfermedad; esta dosis puede mantenerse durante meses⁷. Las dosis sub-antimicrobianas o antiinflamatorias de doxiciclina (20 mg/12 h) son eficaces para reducir las lesiones, pueden mantenerse durante períodos prolongados, presentan pocos efectos adversos y no favorecen la resistencia antibiótica bacteriana⁵¹. La doxiciclina a dosis de 100 mg/día durante 12 semanas mejora sustancialmente la rosácea ocular⁷³. Como efectos adversos, las tetraciclinas pueden provocar molestias gastrointestinales, candidiasis vulvovaginal o hipertensión intracraneal. La doxiciclina puede ocasionar fotosensibilidad y la minociclina puede producir vértigo, pigmentación azulada y un cuadro similar al lupus³.

Macrólidos

Normalmente se emplean en pacientes gestantes o con intolerancia a las tetraciclinas⁵¹. La dosis de eritromicina oscila entre 250-1.000 mg/día. Los macrólidos de segunda generación, como la claritromicina y la azitromicina, son de acción más rápida y provocan menos molestias gastrointestinales³. La azitromicina a la dosis de 250 mg 3 veces/semana es efectiva y segura para la rosácea moderada-grave⁷⁴. Con un seguimiento de tres años se ha observado que el uso de claritromicina requiere repetir menos ciclos de tratamiento que administrando doxiciclina⁷⁵.

Metronidazol

Suele administrarse a la dosis de 250-1.000 mg/día durante 10-14 días⁷ y muestra una eficacia similar a la oxitetraciclina³. La administración a largo plazo provoca efectos secundarios y toxicidad⁷ que incluyen neuropatía, crisis cólicas y cefalea por efecto disulfiram al combinarse con alcohol^{3,51}.

Isotretinoína

El inicio de acción es más lento que el de los antibióticos⁵¹, aunque la respuesta se mantiene después de dejar el tratamiento⁷⁶. La dosis oscila entre 0,1-0,2 mg/kg de peso/día durante 6 meses⁷. Reduce las pápulas, las pústulas, el eritema y las telangiectasias a la dosis de 10 mg/día⁷⁷ en la rosácea pápulo-pustulosa, y es el tratamiento de elección para la granulomatosa, la fimatosa y la fulminante⁷ (figs. 7 y 8).

Tratamiento basado en la luz

Los tratamientos con láser muestran los mejores resultados en la rosácea eritemato-telangiectásica². Los láseres de colorante pulsado corto y largo (de 585 y 595 nm, respectivamente) tienen su acción sobre los vasos superficiales de la dermis, dado que se absorben en mayor grado por la oxihemoglobina. El láser de colorante pulsado de 585 nm reduce las lesiones inflamatorias, aunque ocasiona púrpura, hipopigmentación y cicatrices atróficas^{2,56}. Los láseres de colorante pulsado de onda larga causan menor daño epidérmico pero, pese a obtener resultados excelentes, pueden ocasionar púrpura, hiperpigmentación transitoria y costras². Parece que los resultados óptimos para el eritema y las telangiectasias se obtienen con pulsos de larga duración y 2 ó 3 pases en 2-6 sesiones, reduciendo el riesgo de complicaciones². Los vasos eritematosos superficiales también pueden ser tratados con láseres de potasio titanil-fosfato (KTP) y con los de doble frecuencia accionados por un diodo (de 532 nm). Los vasos azulados más profundos pueden ser alcanzados por el láser diodo de 810 nm, el alejan-

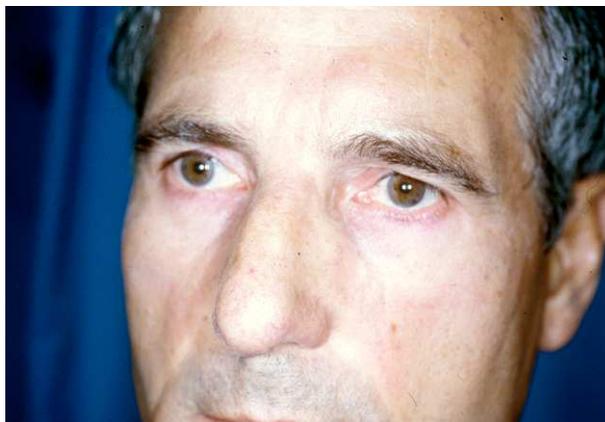


Figura 7. El mismo paciente de la figura 6 tras tratamiento.



Figura 8. Rinofima antes del tratamiento quirúrgico.

drita de pulso largo (755 nm) y el de neodimio-YAG de pulso largo (1.064 nm)^{2,51}. La terapia con luz pulsada intensa es efectiva frente al eritema, las telangiectasias y la rubefacción⁵⁶. Tiene un espectro de onda amplio (515-1.200 nm) que puede ajustarse para atacar vasos de distintos tamaños situados a diferentes profundidades², alcanzando también el tejido conectivo⁵¹. La terapia fotodinámica puede emplearse si hay daño actínico concomitante⁵⁶.

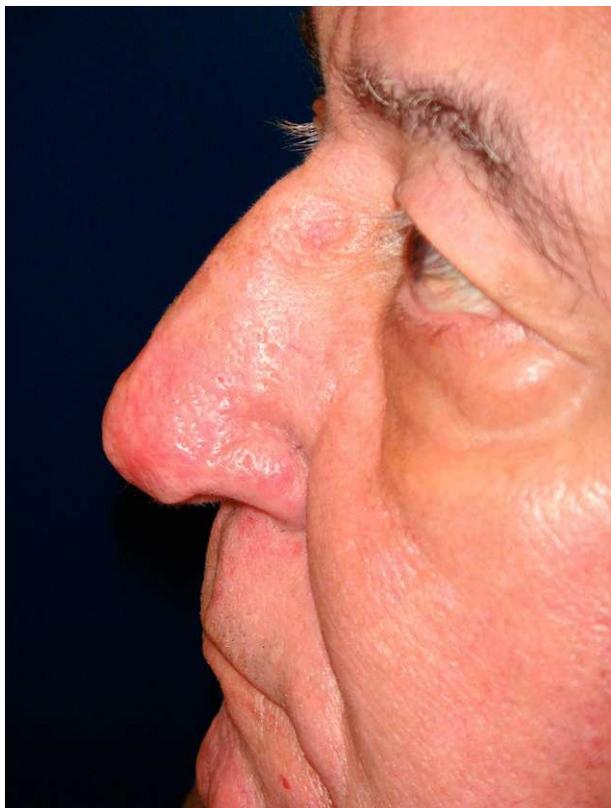


Figura 9. Paciente de la figura 8 tratado mediante electrocauterización con radiofrecuencia.

Tratamiento quirúrgico

Se emplea en la rosácea fimatosa para normalizar el contorno de las estructuras con la mínima cicatriz posible. Se puede practicar una escisión o bien completa con sutura directa o injertos, o bien incompleta con reepitelización posterior. Esta última muestra mejores resultados cosméticos y es el tratamiento de elección¹⁰. Dentro de la escisión incompleta se contempla la criocirugía, la dermoabrasión, la electrocauterización (especialmente con radiofrecuencia), la escisión con bisturí y los dispositivos láser. La criocirugía emplea ciclos de congelación de 30 segundos con otros de descongelación de 4 minutos. La dermoabrasión es una terapia adyuvante que perfila el contorno nasal. La electrocauterización emplea un dispositivo bipolar con un aro metálico que retira el tejido excesivo mediante calor (figs. 4 y 9). La exéresis con bisturí obtiene resultados excelentes, siendo el principal inconveniente la hemostasia intraoperatoria. Los láseres eliminan el tejido sobrante por vaporización, permitiendo una mejor visualización y coagulación. Independientemente del método empleado, en las maniobras quirúrgicas es esencial respetar la profundidad de acción y mantener las estructuras glandulares sebáceas para evitar cicatrices retráctiles y antiestéticas.

Otros tratamientos

Antagonistas de la rubefacción

En general son poco efectivos e incluyen vasoconstrictores, hipotensores y modificadores de la respuesta vascular ante estímulos emocionales³. El ondansetrón, el ácido acetilsalicílico y los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina han mostrado resultados positivos anecdóticamente³. Tanto la clonidina como el nadolol tienen una eficacia discreta, y no consiguen reducir los episodios de rubefacción^{78,79}. La naloxona subcutánea muestra mejores resultados para el control del rubor causado por el etanol⁸⁰. En la actualidad no se dispone de fármacos efectivos a largo plazo para el control de la rubefacción¹⁰.

Miscelánea

La permetrina ha demostrado resultados inferiores al metronidazol tópico, ya que no tiene efecto sobre las pápulas, aunque puede ser una opción terapéutica válida en los casos de gran densidad de colonias de *Demodex*. La espironolactona ha obtenido buenas respuestas aisladamente, aunque ocasiona efectos adversos notables y modifica los niveles sanguíneos de algunas hormonas sexuales⁸¹. Los anticonceptivos orales, en monoterapia o combinados con acetato de ciproterona, han mostrado resultados positivos en pequeños estudios⁵¹.

Conclusión

La rosácea es una dermatosis inflamatoria crónica que cursa con eritema, pápulas, pústulas y telangiectasias en el área centrofacial; sin comedones. Su etiología es desconocida, aunque entre los mecanismos fisiopatogénicos se han implicado principalmente la alteración de la estructura vascular y del tejido conectivo, microorganismos como *Demodex folliculorum* o *Helicobacter pylori* y el daño actínico crónico. El tratamiento de la enfermedad comprende la evitación de los precipitantes de la rubefacción, el cuidado de la piel, el uso de fármacos antibióticos (metronidazol, tetraciclinas y macrólidos), antiinflamatorios (sulfacetamida sódica/azufre o ácido azelaico) o retinoides tópicos (tretinoína e isotretinoína) para los casos leves y fármacos orales para los casos más graves (tetraciclinas, metronidazol, macrólidos y retinoides). En todos los estadios de rosácea se pueden emplear los dispositivos láser para el tratamiento de las lesiones vasculares. En relación con la variante fimatosa también se incluye la cirugía en su manejo terapéutico.

Bibliografía

1. Del Rosso JQ. Update on rosacea pathogenesis and correlation with medical therapeutic agents. *Cutis*. 2006;78:97-100.
2. Butterwick KJ, Butterwick LS, Han A. Laser and light therapies for acne rosacea. *J Drugs Dermatol*. 2006;5:35-9.

3. Baldwin HE. Oral therapy for rosacea. *J Drugs Dermatol.* 2006;5:16-21.
4. Berman B, Zell D. Subantimicrobial dose doxycycline: a unique treatment for rosacea. *Cutis.* 2005;75 Suppl 4:19-24.
5. Ceilley RI. Advances in the topical treatment of acne and rosacea. *J Drugs Dermatol.* 2004;3 Suppl 5:S12-22.
6. Liu RH, Smith MK, Basta SA, Farmer ER. Azelaic acid in the treatment of papulopustular rosacea: a systematic review of randomized controlled trials. *Arch Dermatol.* 2006;142:1047-52.
7. Buechner SA. Rosacea: an update. *Dermatology.* 2005;210:100-8.
8. Diamantis S, Waldorf HA. Rosacea: clinical presentation and pathophysiology. *J Drugs Dermatol.* 2006;5:8-12.
9. Laube S, Lanigan SW. Laser treatment of rosacea. *J Cosmet Dermatol.* 2002;1:188-95.
10. Gupta AK, Chaudhry MM. Rosacea and its management: an overview. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005;19:273-85.
11. Crawford GH, Pelle MT, James WD. Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:327-41.
12. van Zuuren EJ, Gupta AK, Gover MD, Graber M, Hollis S. Systematic review of rosacea treatments. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:107-15.
13. Odom R. The nosology of rosacea. *Cutis.* 2004;74 Suppl 3:5-8, 32-4.
14. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, Drake L, Feinstein A, Odom R, et al. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:584-7.
15. National Rosacea Society. New survey pinpoints leading factors that trigger symptoms [online]. Summer 2002. Rosacea Review. Disponible en: http://www.rosacea.org/rr/2002/summer/article_3.php
16. Wilkin JK. Why is flushing limited to a mostly facial cutaneous distribution? *J Am Acad Dermatol.* 1988;19:309-13.
17. Murphy G. Ultraviolet light and rosacea. *Cutis.* 2004;74 Suppl 3:13-6, 32-4.
18. Amin AR, Attur MG, Thakker GD, Patel PD, Vyas PR, Patel RN, et al. A novel mechanism of action of tetracyclines: effects on nitric oxide synthases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93:14014-9.
19. Berg M, Liden S. An epidemiological study of rosacea. *Acta Derm Venereol.* 1989;69:419-23.
20. Marks R. Concepts in the pathogenesis of rosacea. *Br J Dermatol.* 1968;80:170-7.
21. Lee M, Koo J. Rosacea, light, and phototherapy. *J Drugs Dermatol.* 2005;4:326-9.
22. Nunzi E, Rebora A, Hamerlinck F, Cormane RH. Immunopathological studies on rosacea. *Br J Dermatol.* 1980;103:543-51.
23. Ryan TJ. The blood vessels of the skin. *J Invest Dermatol.* 1976;67:110-8.
24. Marks R, Harcourt-Webster JN. Histopathology of rosacea. *Arch Dermatol.* 1969;100:683-91.
25. Ramelet AA, Perroulaz G. Rosacea: histopathologic study of 75 cases. *Ann Dermatol Venereol.* 1988;115:801-6.
26. Ayres S Jr, Ayres S 3rd. Demodectic eruptions (demodicidosis) in the human. 30 years' experience with 2 commonly unrecognized entities: pityriasis folliculorum (Demodex) and acne rosacea (Demodex type). *Arch Dermatol.* 1961;83:816-27.
27. Bonnar E, Eustace P, Powell FC. The Demodex mite population in rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28:443-8.
28. Díaz-Pérez JL. Demodex mites in rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 1994;305 Pt 1:812-3.
29. Marks R. Histogenesis of the inflammatory component of rosacea. *Proc R Soc Med.* 1973;66:742-5.
30. Georgala S, Katoulis AC, Kylafis GD, Koumantaki-Matthioudaki E, Georgala C, Aroni K. Increased density of Demodex folliculorum and evidence of delayed hypersensitivity reaction in subjects with papulopustular rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001;15:441-4.
31. Hoekzema R, Hulsebosch HJ, Bos JD. Demodicidosis or rosacea: what did we treat? *Br J Dermatol.* 1995;133:294-9.
32. Amichai B, Grunwald MH, Avinoach I, Halevy S. Granulomatous rosacea associated with Demodex folliculorum. *Int J Dermatol.* 1992;31:718-9.
33. Forton F, Seys B. Density of Demodex folliculorum in rosacea: a case-control study using standardized skin-surface biopsy. *Br J Dermatol.* 1993;128:650-9.
34. Erbagçi Z, Ozgöztaşı O. The significance of Demodex folliculorum density in rosacea. *Int J Dermatol.* 1998;37:421-5.
35. Rebora A. Rosacea. *J Invest Dermatol.* 1987;88 Suppl 3:56-60.
36. Aronson IK, Rumsfield JA, West DP, Alexander J, Fischer JH, Paloucek FP. Evaluation of topical metronidazole gel in acne rosacea. *Drug Intell Clin Pharm.* 1987;21:346-51.
37. Lowe NJ, Henderson T, Millikan LE, Smith S, Turk K, Parker F. Topical metronidazole for severe and recalcitrant rosacea: a prospective open trial. *Cutis.* 1989;43:283-6.
38. Szlachcic A. The link between *Helicobacter pylori* infection and rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002;16:328-33.
39. Argenziano G, Donnarumma G, Iovene MR, Arnesi P, Baldassarre MA, Baroni A. Incidence of anti-*Helicobacter pylori* and anti-CagA antibodies in rosacea patients. *Int J Dermatol.* 2003;42:601-4.
40. Güner MA, Erel A, Erbas, D, Çağlar K, Atahan C. The seroprevalence of *Helicobacter pylori* and nitric oxide in acne rosacea. *Int J Dermatol.* 2002;41:768-70.
41. Rebora A, Drago F, Picciotto A. *Helicobacter pylori* in patients with rosacea. *Am J Gastroenterol.* 1994;89:1603-4.
42. Utas S, Ozbakir O, Turasan A, Utas C. *Helicobacter pylori* eradication treatment reduces the severity of rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40:433-5.
43. Bamford JT. Rosacea: current thoughts on origin. *Semin Cutan Med Surg.* 2001;20:199-206.
44. Sharma VK, Lynn A, Kaminski M, Vasudeva R, Howden CW. A study of the prevalence of *Helicobacter pylori* infection and other markers of upper gastrointestinal tract disease in patients with rosacea. *Am J Gastroenterol.* 1998;93:220-2.
45. Bamford JT, Tilden RL, Blankush JL, Gangeness DE. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on rosacea. *Arch Dermatol.* 1999;135:659-63.
46. Szlachcic A, Sliwowski Z, Karczewska E, Bielanski W, Pytko Polonczyk J, Konturek SJ. *Helicobacter pylori* and its eradication in rosacea. *J Physiol Pharmacol.* 1999;50:777-86.
47. Powell FC. Rosacea and the pilosebaceous follicle. *Cutis.* 2004;74 Suppl 3:9-12, 32-4.

48. Reifler DM, Verdier DD, Davy CL, Mostow ND, Wendt VE. Multiple chalazia and rosacea in a patient treated with amiodarone. *Am J Ophthalmol.* 1987;103:594-5.
49. Franco HL, Weston WL. Steroid rosacea in children. *Pediatrics.* 1979;64:36-8.
50. Sherertz EF. Acneiform eruption due to «megadose» vitamins B6 and B12. *Cutis.* 1991;48:119-20.
51. Pelle MT, Crawford GH, James WD. Rosacea: II. Therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:499-512.
52. Del Rosso JQ. Adjunctive skin care in the management of rosacea: cleansers, moisturizers, and photoprotectants. *Cutis.* 2005;75 Suppl 3:17-21.
53. Dirschka T, Tronnier H, Fölster-Holst R. Epithelial barrier function and atopic diathesis in rosacea and perioral dermatitis. *Br J Dermatol.* 2004;150:1136-41.
54. National Rosacea Society. Survey finds that rosacea flare-ups are common but can be controlled [online]. Spring 1999. Rosacea Review. Disponible en: http://www.rosacea.org/rr/1999/spring/article_3.php
55. Draealos ZD. Cosmetics in acne and rosacea. *Semin Cutan Med Surg.* 2001;20:209-14.
56. Bikowski JB. The pharmacologic therapy of rosacea: a paradigm shift in progress. *Cutis.* 2005;75 Suppl 3:27-32.
57. Del Rosso JQ, Bikowski J. Topical metronidazole combination therapy in the clinical management of rosacea. *J Drugs Dermatol.* 2005;4:473-80.
58. Wolf JE Jr. Present and future rosacea therapy. *Cutis.* 2005; 75 Suppl 3:4-7.
59. Maddin S. A comparison of topical azelaic acid 20% cream and topical metronidazole 0.75% cream in the treatment of patients with papulopustular rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40 Pt 1:961-5.
60. Elewski BW. Azelaic acid 15% gel for treatment of rosacea. *Expert Rev Dermatol.* 2006;1:535-45.
61. 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: 836-45.
62. Rebora A. The management of rosacea. *Am J Clin Dermatol.* 2002;3:489-96.
63. Sauder DN, Miller R, Gratton D, Danby W, Griffiths C, Phillips SB, et al. The treatment of rosacea: the safety and efficacy of sodium sulfacetamide 10% and sulfur 5% lotion (Novacet) is demonstrated in a double-blind study. *J Dermatol Treat.* 1997;8:79-85.
64. Lebwohl M, Medansky RS, Russo CL, Plott RT. The comparative efficacy sodium sulfacetamide 10% and sulfur 5% (Sulfacet-R) lotion and metronidazole 0.75% (MetroGel) in the treatment of rosacea. *J Geriatr Dermatol.* 1995;3: 183-5.
65. Mills OH Jr, Kligman AM. Letter: Topically applied erythromycin in rosacea. *Arch Dermatol.* 1976;112:553-4.
66. Wilkin JK, DeWitt S. Treatment of rosacea: topical clindamycin versus oral tetracycline. *Int J Dermatol.* 1993;32: 65-7.
67. Kligman AM, Dogadkina D, Lavker RM. Effects of topical tretinoin on non-sun-exposed protected skin of the elderly. *J Am Acad Dermatol.* 1993;29:25-33.
68. Saurat JH, Didierjean L, Masgrau E, Piletta PA, Jaconi S, Chatellard-Gruaz D, et al. Topical retinaldehyde on human skin: biologic effects and tolerance. *J Invest Dermatol.* 1994;103:770-4.
69. Del Rosso JQ. A status report on the medical management of rosacea: focus on topical therapies. *Cutis.* 2002;70:271-5.
70. Goldman D. Tacrolimus ointment for the treatment of steroid-induced rosacea: a preliminary report. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44:995-8.
71. Webster G, Del Rosso JQ. Anti-inflammatory activity of tetracyclines. *Dermatol Clin.* 2007;25:133-5.
72. Dahl MV. Rosacea subtypes: a treatment algorithm. *Cutis.* 2004;74 Suppl 3:21-7, 32-4.
73. Quarterman MJ, Johnson DW, Abele DC, Leshner JL Jr, Hull DS, Davis LS. Ocular rosacea. Signs, symptoms, and tear studies before and after treatment with doxycycline. *Arch Dermatol.* 1997;133:49-54.
74. Fernández-Obregón A. Oral use of azithromycin for the treatment of acne rosacea. *Arch Dermatol.* 2004;140:489-90.
75. Torresani C. Clarithromycin: a new perspective in rosacea treatment. *Int J Dermatol.* 1998;37:347-9.
76. Turjanmaa K, Reunala T. Isotretinoin treatment of rosacea. *Acta Derm Venereol.* 1987;67:89-91.
77. Erdogan FG, Yurtsever P, Aksoy D, Eskioglu F. Efficacy of low-dose isotretinoin in patients with treatment-resistant rosacea. *Arch Dermatol.* 1998;134:884-5.
78. Wilkin JK. Effect of subdepressor clonidine on flushing reactions in rosacea. Change in malar thermal circulation index during provoked flushing reactions. *Arch Dermatol.* 1983; 119:211-4.
79. Wilkin JK. Effect of nadolol on flushing reactions in rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 1989;20 Pt 1:202-5.
80. Bernstein JE, Soltani K. Alcohol-induced rosacea flushing blocked by naloxone. *Br J Dermatol.* 1982;107:59-61.
81. Aizawa H, Niimura M. Oral spironolactone therapy in male patients with rosacea. *J Dermatol.* 1992;19:293-7.