

S.S.A.

U.N.A.M.

A.M.A.L. A.C.

CENTRO DERMATOLOGICO

"DR. LADISLAO DE LA PASCUA"

R O S A C E A

Estudio de 30 casos.

TESIS DE POSTGRADO

DERMATOLOGIA, LEPROLOGIA Y MICOLOGIA.

Dr. Edmundo Méndez Santillán

México, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1983-1985



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE.

	pags.
Introducción	1
Objetivos	2
Definición	3
Sinónimos	3
Aspectos históricos	4
Epidemiología	7
Etiología	9
Patogenia	11
Factor alérgico	11
Factores climáticos	11
Demodex folliculorum	12
Factores endocrinos	18
Factores gastrointestinales	18
Factor hereditario	20
Factor infeccioso	21
Factor inmunológico	21
Factores nerviosos	23
Factores psicológicos	24
Factor seboreico	26
Factores vasculares	28
Manifestaciones clínicas	32
Manifestaciones oculares	39
Diagnóstico	48
Diagnóstico diferencial	49

	pages.
Histopatología	54
Diagnóstico histológico	59
Tratamiento	60

SEGUNDA PARTE

Metronidazol	
Historia	69
Química	69
Farmacocinetica	70
Farmacodinamia	71
Usos terapéuticos	72
Efectos secundarios	74
Carcinogénesis	75
Teratogenicidad	76

TERCERA PARTE

Material y métodos	78
Resultados	80
Correlación clínico-patológica	101
Correlación inmuno-patológica	105
Conclusiones y comentarios	112
Bibliografía	117

PRIMERA PARTE.

INTRODUCCION.

Una de las cosas que más me llamó la atención, conforme iba conociendo la gran cantidad de padecimientos dermatológicos, era que en muchos de estas enfermedades no se conoce la etiología ni patogenia y por lo tanto el tratamiento es muchas veces empírico o unicamente paliativo.

Una de estas enfermedades era la rosácea, una dermatosis crónica facial, más común en mujeres y que en forma más severa afecta a hombres, produciendo el rinofima, entidad que -- hasta entonces la relacionaba con los bebedores crónicos, pero sin saber exactamente de que se trataba. Una enfermedad -- para la cual hay numerosas teorías para tratar de explicar -- su etiología, sin embargo ninguna comprobada hasta el momento.

Hubo tres cosas fundamentales que me motivaron a su estudio; primero al ver en el microscopio unos parásitos que -- me eran desconocidos, que se encuentran en la piel y se refería estaban muy relacionados con la enfermedad; así mismo se hablaba de una posible causa inmunológica, y siendo la Inmunología una de las ramas de la Medicina, por la que siento especial inclinación, pensé que sería interesante tener nuestra propia experiencia en cuanto a estos dos factores; por -- último, con respecto al tratamiento, corroborar los resultados obtenidos en otros países como Francia, Alemania Democrática y los Estados Unidos de Norteamérica, con el uso del metronidazol oral.

Los objetivos entonces del presente trabajo son: realizar una revisión del tema, correlacionar los hallazgos clínicos con histopatológicos e inmunológicos, dilucidar si el *Demodex folliculorum* es un factor etiológico o solamente una complicación en el curso de la enfermedad, la investigación de la relación entre el uso de esteroides tópicos y la infección por *Demodex f.* así como con la gravedad del padecimiento, corroborar y conocer las lesiones oftalmológicas asociadas y por último comprobar la efectividad del metronidazol en el manejo de la rosácea.

DEFINICION.

Es una dermatosis crónica, que aparece en la edad media de la vida, con mayor frecuencia en mujeres, pero las formas más graves en hombres. Caracterizada por un componente vascular, al principio transitorio, pero posteriormente permanente; y episodios repetidos de un componente acneiforme. De etiología desconocida hasta la actualidad, algunos autores la consideran como un patrón de reacción, un fenotipo que puede ser provocado por una variedad de factores en individuos con "predisposición".

Clásicamente de localización facial, pero que puede tener localización extrafacial. Se presenta generalmente en gente de piel blanca y se acompaña frecuentemente de afección ocular (5,27,33,42,104,124,129,140).

SINONIMOS.

Estos varían según la forma clínica de que se trate. Para la forma eritemato-telangiectásica: couperosis, eritrosis facial de Jacquet, rosacée pure, rosacée, erithema faciales persistens telangiectaticum, rosácea juvenil, rosácea telangiectásica y couperose.

Para la forma con componente acneiforme: acné rosacée, acné rosée, acné miliare récidivante (Besnier), éruption papulopustulense récidivante de la face (Brocq), acné eczémاتیque (Unna), rosácea pustulosa, gutta rosea, gutta rosacea, -rosacée propement dita.

Los sinónimos para la forma hipertrofica o rinofima son:

rosácea hiperplástica, rosacea nodularis, brandy nose, copper nose, kupfenfinnen, rum nose, acné nasal hipertrofico, acné elefantiasico, cuperosis hipertrofica, leontasis cuperosica, audd wardi, shusa y rum blossom (17,40,56,104).

ASPECTOS HISTORICOS.

La rosácea es una enfermedad conocida desde mucho tiempo atrás, sin embargo, no hay datos exactos de su primera -- descripción. Las narices bulbosas (rinofima) han sido mencio-- nadas en la literatura inglesa clásica y pintadas en obras -- de arte. Besnier desde la mitad del siglo pasado ya hablaba de un acné vascular que era conocido desde antes con el nom-- bre de cuperosis y de rinofima a la forma hipertrofica. En -- el libro Le Musée de L'Hôpital Saint-Louis se hace mención -- de una forma rara de cuperosis que llaman paquidermatosis -- frontal acnéica o acné hipertrofico de la frente, que sería un rinofima localizado a la frente (13,17).

Siempre ha existido la controversia con respecto a con-- siderar a la rosácea como una forma de acné o como un enfer-- medad independiente. Desde 1837 Plumbe definió el acné "como una obstrucción o simple inflamación de los folículos cutá-- neos" (70), y la rosácea no es una enfermedad con afección -- primaria de los folículos.

En 1842 Erasmus Wilson sugirió que el acné debería ser dividido en dos decciones: acné simple (acné vulgar) y acné rosácea. En 1856 Cazenave A. en el libro Lecons sur les Mala-- dies de la Peau, la considera como una variante del acné. -- Posteriormente toda la escuela francesa la considera, ya no

como una variante del acné, pero continua llamandole hasta - la actualidad acné rosácea (37,70).

Arlt hace la primera referencia de manifestaciones oculares en 1864, cuando describió conjuntivitis y queratitis como posible complicación (48).

En 1888 Crocker describió minuciosamente su relación a estados emocionales; descubrió que el té y café eran a menudo lesivos pero no necesariamente, mientras que la cerveza y vinos ácidos y fuertes eran particularmente nocivos; también nota que a pesar del enrojecimiento de la nariz, ésta - estaba más fría que lo normal (70).

En Inglaterra hacia el año 1920 la palabra acné fue -- abandonada y designada posteriormente unicamente como rosácea.

Ryle y Barber en 1920 fueron los primeros en notar que la aclorhidria e hipoclorhidria era característica importante. Posteriormente Hellier sugiere que el ácido hipoclorhídrico diluido debe ser considerado en el tratamiento (43).

En 1930, Ayres S. describe la demodectosis, con el nombre de pitiriasis folliculorum (9).

Feit y cols. en 1935, la consideran como una bacteriemia local, o como resultado de la exposición al frío, viento y sol según Haxthausen lo había referido desde 1930 (77).

En 1948 Desaux, llama la atención a la posibilidad que los microorganismos sarpofíticos puedan ser responsables de alergia bacteriana, manifestada como rosácea. Aron-Brunetiere pensando es esta posibilidad, utiliza el cloramfenicol en

el tratamiento con buenos resultados (4,70).

Klaber y Wittkower en 1939 describe el factor psicológico en su etiología (24).

Doggart (1957) notó que eran labiles a blefaritis, conjuntivitis, quistes de Meibomio y mucho menos a menudo queratitis vascular corneal (70).

Sneddon en 1966, demostró por primera vez la efectividad de las tetraciclinas en las formas papular y pustular de la rosácea (59,62).

Baart de la Faille y Baart de la Faille-Kyper describió patrones de inmunofluorescencia resultado de depósito de inmunoglobulinas y complemento en 21 de 30 pacientes de rosácea. Resultados comparables a los obtenidos por Salo en 1970 (1,113).

En 1969 Marks y Wilson describieron la rosácea diseminada aunque desde antes era referida por Kaposi (1880), por -- Brocq (1907), Leloir y Vidal (1892) y Zieler (1924) y en el mismo año de 1969 por Rockl y cols. (79,106).

Mullanax y Kierland en 1970, describen la rosácea granulomatosa o lupoides, como una forma de rosácea y no como una tuberculide, como había sido descrita por Lewandowsky en 1917 (87).

En 1975 Burton y cols. no encontraron diferencia en la excreción de sebo y sugieren que la seborrea no tiene ningún papel en la patogenésis (25).

De manera fortuita en 1976 Pye y Burton constatan la -- respuesta satisfactoria con el metronidazol (53,101).

EPIDEMIOLOGIA.

La frecuencia de la enfermedad se refiere en la literatura como común. Crocker reportó una incidencia de más del 2% de todos los casos de su clínica, con una proporción de 5 mujeres por 1 hombre, pero notaron que la diferencia disminuía después de los 40 años.

Rook da una incidencia de 0.5% a 1% en pacientes referidos a consulta dermatológica en Europa Occidental. La edad de aparición es más frecuente entre los 30 y 50 años, pero casos raros pueden ocurrir en edad más temprana o en ancianos, como la serie de Stokes y Beerman que refieren un caso de un niño de 10 años y un anciano de 68 años.

En la adolescencia la rosácea es más frecuente en hombres, pero en la vida adulta las mujeres sobrepasan a los hombres por lo menos 3:1 (70,108).

En México Aceves-Ortega refiere 0.40%; Ruiz-Maldonado encontró una frecuencia entre 0.3 a 0.5% de la consulta dermatológica hospitalaria, con predominio en hombres de más de 50 años y en mujeres antes de esa edad (2,110).

Wise y otros han llamado la atención de que la rosácea raramente o quizá nunca ocurre en negros. Reyes reporta solo dos casos en negros de una serie de 60 pacientes, Sobyte refiere una incidencia en negros de 17%, sin embargo en las estadísticas más recientes no se mencionan casos en negros. Se refiere que hay una mayor predisposición en gente de piel blanca.

Hay un argumento en contra de la validez de estos porcen

tajes, porque las mujeres probablemente demandan tratamiento más frecuentemente que los hombres, debido al aspecto estético.

La rosácea familiar ha sido reportada, pero es rara, - la evidencia estudiada por Wiener sugiere que la rosácea fa miliar tiende a manifestarse más pronto (70).

En el Centro Dermatológico Pascua, en el año de 1983, de 49,499 consultas de primera vez, se hizo el diagnóstico de rosácea en 79 ocasiones, lo que representa el 0.10% de - incidencia; 20 casos en hombres (25.3%) y 59 casos en muje- res (74.7%), con una relación de casi 1:2; antes de los 25 años de edad, el diagnóstico fue más frecuente en mujeres - con 5 casos. Llama la atención que hasta antes de los 45 -- años la predominancia en mujeres es abrumadora, después de los 45 años, esta frecuencia es practicamente la misma (Cua dro 1).

CUADRO I

SEXO \ EDAD	24 a	25-44 a	45-64 a	65 a	TOTAL	%
Masculino	2	3	14	1	20	25.3
Femenino	5	38	15	1	59	74.7
TOTAL	7	41	29	2	79	100.0

Pte. Archivo CDP 1983

ETIOLOGIA.

Hasta el momento actual la causa de esta enfermedad permanece desconocida, aunque a través del tiempo se han invocado múltiples factores, sin llegar a probarse uno como causa única, parece ser que más bien es el resultado de una combinación de ellos lo que produce la rosácea.

Según Unna la rosácea es debida a una parálisis arterial en asociación con seborrea e infección. Para Miller existe la posibilidad de un sobreflujo de impulsos aferentes al cerebro y posiblemente a través del V par craneal, por un umbral menor, está a menudo estimulando actividad. Desde antes, Verhoeff en 1916, sugiere que "posiblemente agentes nocivos actúen sobre el ganglio Gasseriano, que determina estímulos que pasan al nervio y causan la lesión a su terminación".

MacLeod (1920) y Whitwell-Shone (1934) encontraron frecuentemente coincidencia entre rosácea y perniosis, de donde deducen que el frío es un factor esencial en la dilatación de los vasos sanguíneos. Haurthausen afirma que la rosácea representa un grado particularmente pronunciado de los cambios crónicos debidos a la luz solar y frío sobre los vasos de la piel facial (13).

Lewis refiere que los vasos de la capa papilar pierden su poder contráctil. Stein opina que la hiperemia es debida a una angioneurosis, por la acción de venenos sobre el centro trigeminal, como consecuencia de enfermedades digestivas, menopausia o lesiones ováricas. Posteriormente Ramel en base a la observación del eritema postprandial, sugiere que ciertas substancias escapan del efecto neutralizador de los jugos di

gestivos y son absorbidas a la sangre con actividad vasodilatadora (13,33,128).

Stokes y Beerman (1932) piensan que hay un factor constitucional, con una variedad de factores, especialmente nerviosos, gastrointestinales y seborreicos.

En contraste a lo que podría llamarse "etiología interna" de la rosácea, Ayres y Anderson (1932) sugieren que la etiología es la infestación por *Demodex folliculorum*; o por la influencia de factores climáticos según Soby (13,70).

Para Rabut las causas son de orden constitucional y ocasional. Dentro de los primeros se encuentran problemas digestivos, endócrinos, del sistema nervioso, corazón y pulmones; y de los ocasionales se refieren a los de origen externo (104)

Klaber y Wittkower consideran que la pérdida del balance mental por problemas personales o sociales, producen alteraciones vasculares primarias y por lo tanto tienen función importante como agente etiológico.

Hay un factor constitucional que ha sido postulado por muchos autores, pero no hay evidencias aceptables de una predisposición genética, aunque se ha reportado más de un caso en una familia (108).

Otros factores que se piensan podrían tener algún papel etiológico en la rosácea, además de los mencionados anteriormente son: infección local, disfunción hepática, cambios endocrinos, deficiencia de vit B2 y alergia (33,70,77,104,129).

A continuación analizaremos estos factores y su probable mecanismo patogénico.

PATOGENIA

FACTOR ALERGICO.

Fue Stokes y Beerman quienes notaron el factor alérgico en 16.1% de una serie, en base a historia clínica, y postularon que alergias transitorias a productos de absorción intestinal pueden estar presentes (13).

En 1947 Zondek, Landon y Bromberg pensando en una alergia a hormonas endógenas (testosterona), se inician intentos de desensibilización con inciertos resultados. Sin embargo, Kanpe no observó positividad a las pruebas cutáneas con testosterona. Se citan otras probables causas de alergia como - alimentos (chocolate, nueces, jitomate, etc.), medicamentos (intolerancia a halógenos) o a algún foco infeccioso (2,13).

Desaux hace referencia especial a la posibilidad que organismos saprofiticos, sean los responsables de la alergia (70).

FACTORES CLIMATICOS.

Hauxthausen (1919, 1930 y 1932) afirmó que la hiperemia y telangiectasias con degeneración del tejido elástico eran características de daño causado por la luz solar, estos cambios son particularmente importantes en rosácea, y concluye que los efectos del frío y luz eran primordiales en la patogenia. Posteriormente apoyado por Shye, cuando éste postula que en individuos predispuestos, los agentes climáticos causan lesión a los pequeños vasos sanguíneos de la cara, produciendo edema, que no puede ser removido. Con el tiempo el --

edema lleva a alteraciones metabólicas, infiltración y fibrosis (70).

Aunque Marks (1969) no encuentra sensibilidad a la luz ultravioleta en pacientes con rosácea, hay datos que apoyan esta teoría como son la mayor frecuencia de elastosis solar encontrada en estos pacientes y que las exacerbaciones subsiguientes ocurren frecuentemente en Marzo, Abril y Mayo, cuando la exposición al sol es mayor, sin embargo, no todos los pacientes refieren influencia solar (72,78,108).

DEMODOX FOLLICULORUM.

El Demodex fue descubierto independientemente por Henle y Berger en 1841, un año después Simon hace la primera descripción y le llama "acarus folliculorum". En 1843 Owen hace una re-evaluación y cambia el nombre de acarus a Demodex (gusano sebáceo) (92). Akbulatova en 1963 distingue dos formas, que posteriormente se les ha considerado como especies diferentes. Una grande, Demodex folliculorum (Simon), localizada preferentemente al folículo piloso y una pequeña Demodex brevis (Akbulatova) el principal residente de la glándula sebácea.

El Demodex folliculorum mide de 300 a 400 micras, posee un cefalotórax provisto con una boca y 4 pares de patas rudimentarias, el segmento posterior (opisthoma) es largo y tubular. El Demodex brevis mide 150 a 180 micras y el opisthoma es más corto y punteado. Dentro del folículo se encuentran con la cabeza dirigida hacia adentro. Su ciclo de vida es de 14.5 días (6,8,43,92).

Se pensaba que se alimentaba del material grasoso secretado por las glándulas sebáceas, recientes hallazgos parasitológicos muestran que a pesar de su nombre, deriva sus requerimientos nutricios de proteínas celulares obtenidas de la destrucción epitelial (6,11).

Posiblemente por el hecho de que el folículo está lubricado por el sebo, se minimiza la fricción que podría producir los movimientos del parásito. El aseo con agua y jabón diariamente, tiende a reducir el número de parásitos y limpian sus productos de degradación (8).

La infestación animal ha sido reconocida desde hace mucho tiempo, por los médicos veterinarios, ésta puede ocurrir en el gato, oveja, cabra, cerdo, caballo, ratón, conejo y murciélago (8,14,50,126).

En 1899 Raehlmänn llama la atención a la posibilidad que la demodicosis esté involucrada en blefaritis. Lawrence (1921) y Kaufmann-Wolf (1925) reportan los dos primeros casos en la literatura de Demodex como causa de rosácea (7,92)

En 1930, Ayres S. describió un cuadro clínico de irritación de la cara, generalmente en mujeres, con leve enrojecimiento, resequedad, sensación de quemadura y con una escama característica en la base del lanugo o tapando un folículo, y donde al examen directo mostró abundantes parásitos. Propuso que el uso infrecuente de agua y jabón, substituyendolos por cremas limpiadoras, favorecía el incremento del organismo al obstruir la secreción sebácea, le llamó pitiriasis folliculorum (8,9). Ayres da los siguientes puntos para apoyar el papel etiológico del Demodex folliculorum:

a) es frecuentemente encontrado en número considerable en pústulas y escamas .

b) no se encuentran en el acné vulgar.

c) hay historia de uso infrecuente de jabón.

d) el uso de antiparasitarios mejora o cura

e) la mejoría clínica es acompañada por disminución o desaparición del parásito (8,9,57).

Sin embargo, el último punto no pudo ser confirmado por Stokes y Beerman, ellos mismos sugieren que un aumento en el número de parásitos, puede actuar como vector de bacterias - al folículo, o mecánicamente abren una vía de entrada a bacterias y virus, o puede reflejamente aumentar el enrojecimiento del área de rosácea y predisponer a invasión bacteriana - secundaria (13,92).

Entonces Ayres S. sugiere que hay dos tipos de rosácea, una de causa externa y otra de causa interna, difiriendo ésta última en su piel más grasosa, las pápulas y pústulas tienden a ser más profundas y grandes y se encuentra con dificultad el Demodex (8,13).

Johnson y Eckardt fueron capaces de inocular Demodex en piel eritematosa en ratas con deficiencia de riboflavina, pero no en las normales, y sugieren que la infestación sea secundaria a una deficiencia crónica de riboflavina (13).

Brodie (1952) continua dándole importancia al Demodex en el tipo pustular de la rosácea. Nicholas (1943) y Brenckenridge (1953) encontraron un alto porcentaje de Demodex en biopsias de cara. Ruffli en un estudio de autopsias encontró 100% de infestación. Fuss reportó 80% de infestación entre -

50 y 80 años, Roth 90-100% entre los 60 a 89 años. A pesar de esto, se acepta en general que la frecuencia de infestación en baja en los muy jóvenes o muy ancianos, lo cual es indicación de la correlación entre la importancia de la infestación y la actividad sebácea (6,13,121).

Comunmente se acepta que en el 70% de todos los individuos, particularmente en aquellos con piel seborreica, se encuentra Demodex sobre todo en frente y nariz. En la cara se encuentran ambas especies, con menor frecuencia Demodex brevis, ésta misma especie tiene más amplia distribución en el cuerpo. El sexo masculino es más infestado que el femenino, y esta diferencia es mayor para el Demodex brevis (50,6,121)

El hecho de que se encuentre en adultos normales ha sido a menudo implicado para darle poca importancia en la enfermedad. Sin embargo, su importancia es con respecto a la cantidad de folículos infestados, y más aún con el número de parásitos por cada folículo en relación al normal. Hojyo ha considerado que uno o dos ácaros por folículo puede ser normal, en cambio encontrar 4 o más parásitos por folículo, se podría presumir cierto carácter patológico (37,56,121).

Spickett (1965) llega a las siguientes conclusiones: -

- a) posiblemente todos los individuos esten infestados
- b) la infestación es significativamente menor en gente joven y anciana.
- c) se encuentra más frecuentemente en cara
- d) no hay diferencia significativa en ambos sexos
- e) probablemente no es la causa de la enfermedad, pero puede agravarla, causando o perpetuando algunos de sus síntomas -

(105).

Robinson reporta que el azufre al 3% no tiene efecto - significativo sobre el Demodex, pero sí tiene un efecto real desde el punto de vista clínico. Ruffi y cols. (1981) encontraron abundancia de Demodex en rosácea y dermatitis perioral todos respondieron al parasiticida, incluso los que no tenían infestación (105,109). Rook refiere que el uso de esteroides tópicos favorecen la colonización del Demodex. Gutierrez V. encontró infestación por Demodex en rosácea y no en dermatitis perioral, y todos los casos de rosácea tenían antecedente de uso de esteroides (108,55).

Grosshans y cols. y posteriormente varios autores, le dan al parásito particular importancia en la histogénesis de cambios granulomatosos, en donde en la zona de necrosis puede observarse el parásito (11,24). Punto de vista también -- apoyado por Pinkus y Mehregan, que afirman que esto se produce cuando el parásito sale del folículo. Posiblemente esta reacción granulomatosa pueda ser mediada por mecanismos inmunológicos, ya se han encontrado anticuerpos específicos contra Demodex en el 22% de una serie de Grosshans (49,56).

Se concluye entonces que existen entidades bien definidas como: infestación en gente asintomática; demodécidosis (pitiriasis folliculorum) caracterizada por irritación de la cara, resequead, ocasionalmente leve enrojecimiento, sensación de quemadura o escozor y una escama característica seca en la base del lanugo o tapando un orificio folicular; demodécidosis rosácea-like; y rosácea complicada con infestación

de parásitos, para lo que puede haber predisposición y que en un momento dado pueda agravar el curso de la enfermedad.



Demodex folliculorum. Disposición dentro de un folículo piloso. Se observan 5 parásitos, lo que se considera un número patológico.

FACTORES ENDOCRINOS.

No hay pruebas fieles de la relación entre menstruación, menopausia y embarazo con rosácea. Algunos autores encuentran relación por el empeoramiento durante el período menstrual - (Cawly y Curtis 1949), mientras que otros refieren curación al aparecer la menopausia (37,104).

El uso de hormona adrenocorticotropica en el tratamiento de rosácea, indican una posible relación (Sutton 1952, -- Schmidt 1951 y Kaden 1951). Muchos otros no están de acuerdo con el factor endocrino entre ellos Klaber y Wittkower; Soby; Wise y; Schmidt en 1983. (13,117).

Probablemente la alteración del equilibrio endocrino en un momento dado, ocasionaría por mecanismos desconocidos, el desencadenamiento de la alteración vascular.

FACTORES GASTROINTESTINALES.

Ryle y Barber (1920) fueron los primeros en considerar a la hipoacidez y anacidez como causa de rosácea (13,130).

Eastwood se inclinó a dar importancia a la motilidad del esófago, mientras Stein alegó que en casos de constipación - crónica hay sustancias tóxicas actuando sobre el centro tri gémico y causando dilatación de los vasos sanguíneos faciales, o como refiere Ramel por la acción de sustancias directamente con acción dilatadora de los vasos faciales (13,70).

Stokes y Beerman sugieren intolerancia a carbohidratos. En 1934 los mismos autores creen que un efecto de las emociones sobre el tubo digestivo producen anacidez, alteraciones peristálticas, diarrea, constipación y sugieren probable aler

gia a proteínas absorbidas o deficiencia en absorción de calcio (4,13).

Usher (1941) por estudios de gastroscopía encontró gastritis en menos del 50% de su serie, de estos 2 mejoraron de su rosácea cuando se trató la gastritis y para él fue evidencia de que ésta era la causa (70,130). Conrad, Kenamore y Logrean corroboran los hallazgos, sin embargo, piensan que es debido al origen ectodérmico común de ambos órganos, afectados por el mismo estímulo. Hollier por lo contrario encontró en exámenes radiológicos, el estómago átono, y dice que el trastorno gástrico es de motilidad más que de secreción (13).

A pesar de que hay múltiples reportes donde no se encuentra diferencia en la acidez o motilidad, comparados con controles normales, entre ellos Reyn (1936), Klaber y Wittkower (1939), Wise (1943), Cawley y Curtis (1949), Soby (1950), Zaun (1968), Fry y Swann (1968) o cuando se les comparó con pacientes con otras dermatosis, como lo reportado por Brown y cols (1935), Marks y Shuster (1970) (13,43,80,108,133,150).

Watson en 60 pacientes, en 20 hubo mucosa yeyunal anormal, pensando entonces que la rosácea es una enfermedad sistémica y en base a historia familiar una posible influencia genética (133).

Cordero y Moscoff encontraron 82% de síntomas digestivos donde las enzimas pancreáticas producían mayor beneficio que el ácido hipoclorídico (29).

Con respecto a la influencia de la dieta, se ha discutido siempre la influencia negativa del café, té, bebidas alcohólicas. Es importante dejar claro que la deficiencia de ri-

boflavina no es la causa, como se aseguraba antes, a pesar -- de que algunos pacientes la administración de riboflavina -- era exitosa para el tratamiento de la queratitis rosácea (13, 70).

En conclusión, la única razón para una conexión entre el intestino y la rosácea, es probablemente que estos pacientes enrojecen más a menudo y más fácilmente que los contro-- les, especialmente cuando comen o beben. Posiblemente en al-- gunos sujetos los factores gastrointestinales sean importan-- tes, pero más que causa-efecto, como parte de una enfermedad sistémica, en la cual el estímulo desencadenante es descono-- cido.

FACTOR HEREDITARIO.

En un factor sobre el cual se ha escrito poco. Stokes y Beerman refieren haber encontrado una incidencia familiar en cuanto a seborrea, fondo nervioso, predisposición a infecciones piógenas, pero no encontraron predisposición gastrointestinal (13).

Selter notó un factor hereditario en un paciente con rinofima con acromegalia asociada, Degos también habla de este factor hereditario en rinofima. Parece que el color de la -- piel también tiene influencia, hay poca frecuencia de rosácea en negros (13,33,140).

Realmente no hay datos que apoyen una predisposición ge nética, aunque ha casos reportados en una misma familia, por lo tanto se puede descartar definitivamente.

FACTOR INFECCIOSO.

Aunque Stokes y Beerman encontraron focos de infección en el 51.9%, la relación con rosácea fue estrecha en pocas - ocasiones, con infecciones en dientes, senos paranasales y tubo digestivo (13,45).

Feit, Laszlo y Vero consideraron a la rosácea como una "bacteride" de infección local, la curación de estos fue acompañada por completa desaparición de la rosácea. De ahí que - Hellier recomendaba el exámen cuidadoso de boca, nariz y faringe (13,37). Por lo contrario Wise no encontró relación -- con infección local, y después de 1950 Sobyte, categoricamente establece que no hay relación, comprobado por Marks en -- 1968 (13,72,108).

A pesar de lo anterior P.Y. Castelani y J. Follana -- (1977) en 153 pacientes encontró sensibilización microbiana en 108 a estafilococo y en 15 a cándida (33).

FACTORES INMUNOLOGICOS.

Es Baart de la Faille y Baart de la Faille-Kyper en 1969 quienes llaman la atención por primera vez a la inmunología en rosácea, al encontrar en la mayoría de 30 pacientes inmunoglobulina y complemento en la unión dermoepidermica, sospechando que pueda tener correlación con lupus eritematoso (33, 58).

Jablonska, Chorzelski y Maciejowska encuentran depósitos en rosácea y en telangiectasias independientemente de su origen. Generalmente la fluorescencia es más débil y lineal -- homogénea. En cuanto al tipo de inmunoglobulina, la G es la

más frecuente, la A menos y rara la M. No parece que la inmu
nofluorescencia positiva signifique una correlación con lupus
eritematoso, por lo que hay que tener cuidado en la interpre-
tación de lesiones faciales. Probablemente las globulinas --
a través de los vasos dilatados vayan a depositarse en la --
unión dermoepidérmica. No hay evidencia de un mecanismo inmu
nológico en rosácea (10,58).

Baart de la Faille y Baart de la Faille-Kyber encontra-
ron depósitos Igm en la unión dermoepidérmica y en paredes -
de capilares C3 en un patrón parcialmente lineal. Pudiera ser
que algunos componentes del complemento fueran sintetizados
en la piel, otra posibilidad es que deriven de la circulación
(10). Existe la posibilidad que el sistema de complemento o
parte, puede ser un mecanismo fisiológico y por lo tanto debe
tomarse con reserva su hallazgo como una condición patológi-
ca .

Abell, Black y Marks (1974) en 35 casos de rosácea no -
encontró inmunofluorescencia y en 4 casos de telangiectasias
solo en uno, sugiere que la banda de depósito de inmunoglobu
linas parece estar formada por la compresión del tejido conec-
tivo dérmico contra la zona de unión por edema inflamatorio.
Estos resultados encuentran clara distinción entre lupus eri
tematoso y rosácea, idea compartida por Burham y Fine (1,91).

Nunzi y cols. además de la positividad de la zona basal,
refiere que hay anticuerpos anticógeno y detectó anticuer-
pos antinucleares contra los núcleos de células epidérmicas
y dérmicas, células endoteliales y células del conducto ecri-
no (91). Debido a la predisposición por áreas expuestas es -

factible que el mecanismo sea parte del daño inducido por la luz solar en el tejido conectivo (71).

Estos anticuerpos son contra colágeno tipo IV que ha estado expuesto a la luz solar y por lo tanto dañado. Puede -- ser que los dímeros de timidina que son formados por los rayos ultravioleta no son removidos por alguna razón peculiar en pacientes con rosácea. Consecuentemente los anticuerpos -- anti-DNA son formados y reaccionan en estructuras nucleares de epidermis y dermis, estos dímeros también están presentes en gente normal, pero no llegan a producir reacción porque -- son removidos rápidamente (91).

Manna y cols. reportan una mayor frecuencia de enfermedad tiroidea, artritis reumatoide, diabetes mellitus aunque no significativamente estadístico y una mayor dificultad para la sensibilización con DNCB. Sin embargo, la ausencia de un patrón de depósito uniforme y constante o la correlación entre la presencia y el estado clínico, sugiere que estos -- hallazgos de inmunofluorescencia no son significativos en la patogenesis de rosácea.

FACTORES NERVIOSOS.

Para muchos es esencialmente una angioneurosis. Para -- Magnin (1953) el mecanismo de vasodilatación puede ser causado por estímulos normales o subnormales a través del neumo-- gástrico que por medio de la cintilla longitudinal posterior pararía al núcleo sensitivo (ganglio de Gasser) y finalmente a la piel por una de las ramas del trigémino produciendo la vasodilatación, mediada por histamina (poco probable) o --

o por otra substancia semejante. Las emociones causarían el mismo efecto (2,24).

FACTORES PSICOLÓGICOS.

El reconocimiento de un factor neurótico en la rosácea no es nuevo, pues ya desde 1926 O'Donovan reportó dos pacientes que atribuían su enfermedad a la infelicidad doméstica (92).

Stokes y Beerman (1932) encontraron una alta frecuencia de factores psicológicos y apoyaron mucho a estos como posible causa, pero en una publicación posterior su entusiasmo - había disminuido (13,135).

Kleber y Wittkower afirmaron haber encontrado grandes sentimientos de culpa y vergüenza principalmente asociados a problemas sexuales y ansiedad social, los cuales juegan cierto papel en su etiología. En la mayoría de sus pacientes hubo un trauma psicológico precediendo a la rosácea. Muchos otros autores encuentran este antecedente en pocos pacientes, sin embargo, consideran al factor psicológico importante, como uno de los factores que influyen en su etiología (63,70,93, 108,135,140).

Obermayer (1957) corroboró la existencia de una conflictiva psicológica. Generalmente son pacientes ansiosos y tienen problemas sexuales. Considera la psicoterapia como útil e indispensable en ocasiones, además del tratamiento local y sistémico (83,93,94).

Cormia hizo un resumen de los aspectos psicológicos de los pacientes con rosácea:

1) dificultades familiares, ordinariamente la muerte o en enfermedad de un ser querido.

2) infancia mal ajustada, asociada con excesiva responsabilidad.

3) conflictos prolongados en la vida adulta: en el trabajo, en lo social o en los familiar.

4) pobreza, que lleva a sentimientos de vergüenza y culpa.

5) conflictos sexuales

6) algunos factores físicos (no especificados) y menopausia en el 40%.

7) otros síntomas somáticos o psiconeurosis (55%)

8) reacciones de enrojecimiento facial prolongadas

9) conducta variable, pero más comunmente de ansiedad crónica (13).

Otros como Wittkower y Rissell sugieren que el tipo de personalidad y los efectos agregados de las alteraciones emocionales pueden ser de fundamental importancia (93).

Hay opiniones de autores que no están de acuerdo en cuanto a la importancia de los factores psicológicos. Sobyte expresó que los traumas psíquicos generalmente no influyen en el desarrollo de la rosácea. Refiere que probablemente la depresión y la ansiedad fueron secundarias a las lesiones desfigurantes de la cara, opinión que posteriormente fue apoyada por Marks en 1968 (72,93,140).

White, Jones e Irgham refieren inmadurez como respuesta fuertemente inhibida, historia de mal ajuste social, acentuada inhibición emocional y ausencia de autoconfianza, es decir

dependencia, sin embargo, fueron pacientes referidos por pro
blemas psiquiátricos específicos. En un estudio posterior --
con otros pacientes encogidos al azar no encontró ninguna al
teración (135,140).

Se llega a la conclusión de que no existe una personali-
dad específica de la rosácea, que los aspectos psicológicos
no son de importancia capital en el desarrollo de la misma,
pero que probablemente en una minoría de pacientes lleguen a
ser significativos en la evolución y persistencia de la enfer-
medad. Se subraya la necesidad de una valoración psicológica
detallada de estos enfermos en nuestro medio.

FACTOR SEBORREICO.

Siempre ha existido una gran controversia con respecto
al papel de la seborrea en la patogenesis de la rosácea. Pa-
ra Unna, la rosácea es una variedad del eczema seborreico; -
otros basados en la frecuencia del terreno seborreico ini-
cial y la pustulación posterior, estiman que tiene su lugar
legítimo dentro de los acnes. Actualmente muchos textos mo-
dernos sugieren que la seborrea está implicada en la patóge-
nesis de la rosácea (Jarret y Sperman 1966, Church y Sneddon
1971 y Domonkos 1971).

Cawley y Curtis creen que puede existir una relación
subyacente entre la rosácea y el estado seborreico. Aron-Bru-
netiere refiere que la rosácea aparece en edades más tempranas
cuando se acompaña de seborrea (7,13).

Según Rook, la mayoría de los pacientes no muestran sig-
nos de excesiva seborrea, pero hay una significativa asocia--

ción, ya que tiende a ser más severa y estar asociada con ri
nofima en sujetos seborreicos (25,108).

Por otro lado los autores que no asocian rosácea y sebo
rra, entre ellos Klaber y Wittkower , refieren que la rosá-
cea es primordialmente un problema circulatorio y que es im-
probable que la seborrea pudiera ser un factor colateral o -
complicación. Sobyte admite que en un 20% de sus pacientes no
puede excluir la posibilidad, pero la seborrea no es una ca-
racterística marcada en muchos de sus casos (73,140).

En un estudio realizado por Strauss y Poche en 1965 de-
mostraron que los ácidos grasos libres son irritantes cuando
se inyectan o se aplican tópicamente por oclusión (102). Sin
embargo, Brehm y Ehrly (1968) no encontraron que la severidad
o duración de la rosácea, estuviera en relación con la can-
tidad de grasa, solo los niveles de colesterol estuvieron es-
tadísticamente significativamente elevados en rosácea (23).

Burton y Pye midieron el porcentaje de excreción de se-
bo en 55 pacientes con rosácea y 126 controles, no obtubó di
ferencia, tampoco encontraron relación de una excreción alta
y severidad de la rosácea (25).

Pye y cols. estudiaron la composición de los lípidos de
superficie en 31 pacientes con rosácea y controles de la mis-
ma edad, no encontraron diferencias y el tratamiento con te-
traciclinas no produce cambios en la composición de los lípi-
dos.

Las glándulas de Meibomio de los párpados son modifica-
ciones de las glándulas sebáceas y Cory y cols. no pudieron
detectar ninguna diferencia en la composición de lípidos en-

tre los ojos normales y los ojos rojos asociados a rosácea (102).

En resumen parece ser que la seborrea no juega ningún papel en la patogenesis de la rosácea, sin embargo, en un momento dado puede influir en el desarrollo de la enfermedad.

FACTORES VASCULARES.

Según el modelo de Burstock-Iwayana de inervación autónoma vascular, enfatiza el control doble del músculo liso, nervioso y humoral. La inervación motora de los vasos cutáneos consiste de dos tipos de fibras: vasodilatadoras y vasoconstrictoras. El mecanismo predominante varia según las regiones del cuerpo. Cuando la vasodilatación se alcanza por actividad incrementada de nervios que dilatan, el control es vasodilatador; cuando ésta se alcanza por inhibir la actividad de los nervios que contraen, el control es vasoconstrictor. El control en orejas, mejillas, tórax y frente es vasoconstrictor.

Además de la inervación clásica simpática de los vasos cutáneos de la cara, hay un segundo sistema compuesto de fibras vasodilatadoras que se originan en el tallo cerebral y viajan por el nervio trigémino (138).

Cheadle en 1874 ya hablaba de que los cambios vasculares llevaban a la formación de edema y posteriormente a hipertrofia del tejido conectivo. Alteraciones que posteriormente para Schirger y Peterson pueden explicar el rinofima (140).

Wetzel y Zotterman (1926) demostró que la profundidad del color de la piel depende del tamaño de los capilares y

venulas superficiales, un año después Lewis refiere que son los capilares endoteliales y venulas los dilatados, con o -- sin dilatación de las arteriolas. Esto es comprobado poste-- riormente por Wilkin en 1980, al hacer exámen con fotografía infraroja, no vió en ningún paciente patrón vascular a pesar de la abundancia de vasos visibles, lo que indica que son -- los vasos superficiales los dilatados (20,143).

También se sabe que la dilatación arteriolar conlleva - aumento de la temperatura, Borrie no encontró relación entre color y temperatura en rosácea, por lo tanto refiere que las arteriolas no tienen papel en la patogenesis (20).

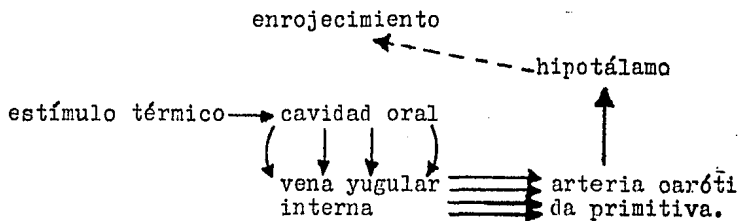
Otra posibilidad era que los vasos de la cara respondie-- ran anormalmente al control humoral, sin embargo, Borrie no pudo demostrar ninguna reacción anormal a adrenalina, noradre-- nalina, acetilcolina, carbaminoicolina o histamina (21).

Marks en 1967 notó que los pacientes de rosácea enroje-- cian más frecuentemente y fácil que otros, y desde entonces considera a la dilatación y telangiectasias como consecuen-- cia de desórdenes del tejido conectivo perivascular, que tam-- bién produce dilatación de linfáticos y por lo tanto edema. En 1973 observó una participación vascular íntima, aún en au-- sencia de franca vasculitis, con estudios de histoquímica y autorradiografía se sugiere un papel fagocítico activo de -- las células del infiltrado. Esto ayudaría a explicar la reac-- ción inflamatoria de la rosácea, por un mecanismo como el -- propuesto por Hauxthausen (1930) que considera que los vasos están dañados por exposición al medio ambiente, produciendo cambios elásticos; es probable entonces que como consecuen

cia de la mal función de estos vasos, las macromoléculas pueden escapar al tejido perivascular y provocar activación de los fagocitos y esto produce episodios de inflamación que podrían explicar la patogénesis de la rosácea (74,72,140).

El hecho de encontrar una asociación significativa entre rosácea y migraña, sugiere que podrían ser parte de un desorden vascular más generalizado (125).

Wilkin (1979-81) concluye que en rosácea el aumento de temperatura en la cavidad oral puede producir enrojecimiento, el probable mecanismo es un intercambio de calor a nivel de la vena yugular interna y arteria carótida primitiva cuya irrigación va al hipotálamo anterior, provocando una respuesta para disipar calor, incluyendo dilatación de vasos -- faciales (136,140,141).



Las teorías actuales de la patogénesis enfatizan que el enrojecimiento es importante en la génesis de los estigmas de rosácea, en base a las siguientes observaciones:

- a) mayor frecuencia de enrojecimiento facial
- b) correlación entre la severidad de la rosácea y tendencia a enrojecimiento intenso.
- c) pacientes con enrojecimiento por carcinóide desarrollan

todas las lesiones de la rosácea

d) es más común en mujeres después de los 35 años, cuando la frecuencia de bochornos esta aumentada

e) el eritema es invariablemente el primero en aparecer

f) los estigmas típicamente en áreas donde la musculatura es incapaz de movilizar el edema causado por la vasodilatación y tiende a persistir

g) el rinofima puede explicarse por la observación que -- después del edema le sigue hipertrofia del tejido conectivo y fibrosis. (138).

Recientemente según estudios de Berstein el eritema facial es debido al aumento en la sensibilidad a neurotransmisores endógenos como la substancia P1, endorfina y/o encefalina, que puede tener una función hasta ahora no conocida, - tanto en la respuesta normal como patológica. Esto es apoyado en base a que se ha encontrado que la Naloxona bloquea el enrojecimiento producido por el alcohol, que es mediada por estos neurotransmisores endógenos (15,16,143).

MANIFESTACIONES CLINICAS.

TOPOGRAFIA.

Actualmente se conocen dos formas topográficas, la clásica que está localizada a cara y la otra extrafacial, que se había olvidado pero que fue descrita a finales del siglo pasado, aunque su frecuencia es rara, debe conocerse.

La forma clásica localizada a cara de la que afecta principalmente el dorso y alas nasales, surcos nasogenianos, mejillas, regiones malares, frente sobre todo en su parte media, aunque también puede presentarse en mentón y sienes y aún al rededor de la boca (Cazenave 1856), y excepcionalmente puede extenderse a región submentoniana y cuello (33,35,40,45,104, 108,110).

El rinofima puede aparecer en toda la cara, pero es más frecuente en nariz, otros sitios comunes son frente y mejillas.

Generalmente es de distribución bilateral, aunque existen formas unilaterales y aún en forma de placa única (Degos)

La forma extrafacial o también llamada ectópica, son formas excepcionales, de las cuales ya hablaba Kaposi (1880), Leloir y Vidal (1892), Brocq (1907) y Zieler (1924). Sin embargo no es hasta 1969 cuando nuevamente se le da atención cuando Rockl y cols. describen lesiones pre-esternales, Marks y Jones en extremidades superiores y posteriormente Fisher (1974) lesiones en pezón y Gajewska en piel cabelluda en áreas de alopecia hederitaria. Estas formas extrafaciales siempre acompañadas de lesiones en la cara. Más recientemente

Wilkin en 1980 describe una forma de rosácea extrafacial, localizada a abdomen (33,44,79,106,137).



Rosácea extrafacial. Se observa eritema, telangiectasias, abundantes pápulas y pústulas, con extensión a la "V" del escote.

MORFOLOGIA.

La morfología de las lesiones varía según el período en el que se encuentra. Hay cuatro estadios, correspondiendo lo más frecuente a pasos sucesivos en su evolución.

Estado I. Forma eritematosa pura.- Esta constituida por eritema, al principio transitorio, paroxístico, con ritmo -- postprandial o impredecible y con el transcurso del tiempo -- se torna permanente, formando placas rojo-violáceas (27,35, 40,104,108).

Wilkin en 1980 describe una forma de rosácea extrafacial, localizada a abdomen (33,44,79,106,137).



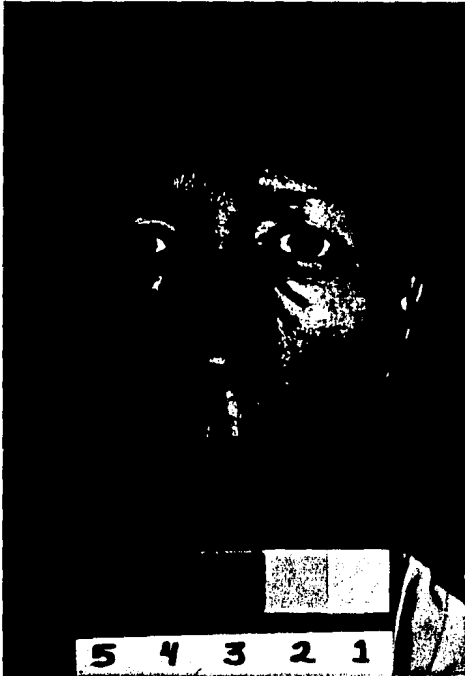
Rosácea extrafacial. Se observa eritema, telangiectasias, abundantes pápulas y pústulas, con extensión a la "V" del escote.

MORFOLOGÍA.

La morfología de las lesiones varía según el período en el que se encuentra. Hay cuatro estadios, correspondiendo lo más frecuente a pasos sucesivos en su evolución.

Estado I. Forma eritematosa pura.- Esta constituida por eritema, al principio transitorio, paroxístico, con ritmo -- postprandial o impredecible y con el transcurso del tiempo -- se torna permanente, formando placas rojo-violáceas (27,35, 40,104,108).

Estadio II. Forma telangiectásica.- Además del eritema, poco a poco aparecen telangiectasias. Casi siempre coincide con seborrea, más marcada en la región nasal, dando un aspecto brillante a la piel. Con el tiempo se agrega infiltración de las placas eritematotelangiectásicas y el color llega en ocasiones a ser cianótico. En la mayoría la piel se torna de una textura rugosa y engrosada a la palpación (27,35,40,104, 108).



Rosácea eritemato-telangiectásica. Las telangiectasias sobre todo en nariz.

Estadio III. Forma acneiforme.- Sobre el fondo eritematoso, telangiectásico y seborreico, se producen brotes de pápulas o pápulo-pústulas pequeñas, superficiales, que evolucionan en 2 a 3 días, si son mayores tienden a ser induradas en su base, de color violáceo y de evolución más lenta. Cuan

do desaparecen pueden dejar cicatriz superficial. Las pústulas foliculares superficiales nacen en grupos de 10 a 12 elementos, evolucionan también en 2 a 3 días, desecándose y desprendiéndose la costra, dejando una pequeña cicatriz puntiforme (5,35,40,45).

No hay jamás quistes ni comedones. Cuando la afección tiene mucho tiempo de evolución la piel se hace más gruesa, rugosa y es más difícil que recupere su estado normal (68,87)

Estadio IV. Rinofima o acné hipertrofico.- Constituye el último estadio de las alteraciones anatómicas progresivas. - Se desarrolla más frecuentemente en hombres entre los 40 y 50 años (2,35,104).

Vidal y Leloir distinguen dos formas: la glandular y una variedad elefantiasica (1936). Ambas formas pueden estar asociadas.

a) Variedad glandular o acné hipertrofico.- la piel puede ser normal o eritemato-violácea, con poros sebáceos enormes. Por expresión se obtiene una cantidad considerable de material sebáceo, en ocasiones fétido. El aumento de volumen es considerable, con una consistencia blanda (2,68,104).

b) Variedad telangiectasica fibrosa o rinofima verdadero.- la nariz es más rugosa y más abollonada, atravesada por dilataciones vasculares varicosas. Pueden ser pedunculados seme- jando apéndices nasales. Existe eritema acentuado, pápulo-pustulas y dilatación folicular.(2,45,104).



Rosácea acneiforme con rinofima asociado.
Se aprecia muy bien el crecimiento nasal
y los poros dilatados.

EVOLUCION.

La piel de estos pacientes es más fina, fácilmente irritable, soportan mal los productos de belleza y maquillajes, son más susceptibles a los cambios en el medio ambiente (5, 33,98), son muy sensibles a la luz solar y a la acción del calor por la proximidad del fogón, brasero, chimenea, estufa, etc., reaccionando con enrojecimiento por largos períodos de tiempo, acompañados de sensación de calor (45,98,104).

Particularmente sensibles a las bebidas alcohólicas que empeoran notablemente las manifestaciones clínicas.

Hay controversia en cuanto a su relación con el antecedente de haber padecido acné juvenil, parece ser que la rosácea se presenta más en aquellos que no tienen éste antecedente, pero sí es más frecuente en los que tienen piel seborreica (33,40,104).

La severidad de la rosácea pápulo-pústulosa no está necesariamente en proporción al eritema y la pustulación tampoco confinada a los casos severos. No necesariamente todos -- los pacientes tienen que continuar su evolución por todas las etapas de la rosácea, hay algunos que solamente presentan la forma congestiva, o pueden quedar en el segundo estadio, dando lugar a mayor edema y pequeñas pústulas superficiales cuando se asocia a seborrea (35,108).

Generalmente después de meses o años se desarrollan las lesiones acneiformes, sin embargo, esta forma puede ser primaria y la congestión secundaria. En este estadio puede evolucionar de diferentes maneras, primero curar espontáneamente o lo más frecuente que permanezca indefinidamente estacionaria y con exacerbaciones periódicas, que en un momento dado pueden dar origen al rinofima (35,104,108).

Los síntomas son escasos, pueden quejarse de sensación de calor, pero generalmente solo en su inicio. Algunos refieren prurito leve (40,108).

En la mayoría de los casos la rosácea es un padecimiento de larga evolución y de difícil tratamiento, y como decía Cazenave "es siempre una enfermedad larga, que da pena y lle

ga a ser desesperante" (20).

CURSO.

Su curso entonces es impredecible, pero casi siempre --
tienden a la cronicidad. La remisión espontánea es rara, pue
de haber períodos de mayor o menor actividad. Puede permane-
cer en un mismo estadio por muchos años sin tratamiento y --
aún con tratamiento muchos casos avanzan a formas severas. --
Algunos pacientes desde su inicio tienen manifestaciones ocu
lares, que pueden ser tan graves que los lleven a la ceguera
temprana (108,113,129).

MANIFESTACIONES OCULARES.

Es importante hacer notar que las manifestaciones oculares son frecuentes y a pesar de esto, pocas veces se les da la atención debida. El primer reporte de las manifestaciones oculares es relativamente reciente en comparación con el conocimiento tan antiguo de las lesiones cutáneas. En una revisión de la literatura de Holloway (1910) da a Von Arlt (1864) el crédito de la asociación por primera vez de lesiones oculares y cutáneas en esta enfermedad.

Refieren que los cambios son generalmente: a) hiperemia del margen palpebral con blefaritis escamosa asociada, b) -- hiperemia conjuntival, más marcada en la fisura interpalpebral y nódulos sin ulceración y c) lesiones epiteliales punteadas de la córnea e infiltrado subepitelial, dejando una zona clara límbica. Las opacidades son inicialmente superficiales, pero después pueden ser de todo el estroma con vascularización acompañante (33,36,43,59,122).

La rosácea ocular afecta entonces principalmente los párpados, la conjuntiva y la córnea. La afección a los párpados se manifiesta por: blefaritis, caracterizada por engrosamiento de los bordes de los párpados, descamación especialmente alrededor de los folículos y dilataciones de los vasos sanguíneos superficiales. Goldsmith (1953) refería que frecuentemente presentan chalazión, ocasionalmente orzuelo, y que esta asociación ocurría más frecuentemente en los pacientes con marcada seborrea (48).

El chalazión es un lipogranuloma crónico inflamatorio --

asociado con retención de secreciones de las glándulas de -- Meibomio. Su exacta etiología permanece desconocida. En estudios previos de rosácea ocular, el 49% de los pacientes -- habían tenido historia de chalazión. En 1979 Lempert y cols. en sus pacientes referidos por chalazión, encontraron rosácea en el 57% de los menores de 19 años y en el 64% de los mayores de 29 años, por lo tanto la rosácea es casi dos veces -- más frecuente en pacientes con chalazión recurrente que en aquellos que tienen chalazión una sola vez (67).

Una complicación de la afección de los párpados es la triquiasis, que puede tener alguna relación con queratitis, por su efecto traumático sobre la córnea (81).

Raehlmann 1899 llamó la atención a la posibilidad de de modexosis involucrada en la blefaritis (92), si el Demodex causa o no la blefaritis es controversial. Post y cols. encontraron Demodex en el 17% de los pacientes examinados, llegando a la conclusión que puede ser un factor predisponente a - blefaritis, dilatando e irritando los poros de tal forma que facilite la infección bacteriana. En 1959 Rodger implicó al Demodex como causa de blefaroconjuntivitis.

Las guías para el diagnóstico de la infestación por Demodex folliculorum en párpados son: 1) superficie de los párpados con secreción mucosa, 2) descamación de las pestañas, 3) eritema, 4) diversa dirección de crecimiento de las pestañas y 5) acumulación de restos en márgenes libres de los párpados (92,99).

Se ha sugerido que los ácidos grasos son irritantes y parecería y parecería que un incremento de ácidos grasos en

la secreción de las glándulas de Meibomio. Cory y cols. usando métodos para medición de cantidad y composición de secreción de las glándulas de Meibomio, no encontró ninguna diferencia en los lípidos de sujetos normales y en pacientes con ojos rojos asociados a rosácea (30).

Las manifestaciones en conjuntiva son una conjuntivitis hiperémica difusa, más frecuente en asociación con blefaritis y que muestra una inyección generalizada de los vasos conjuntivales y una escasa secreción mucosa. Ocasionalmente con esta conjuntivitis ocurren pequeñas úlceras en las margenes de la córnea, diferentes de la verdadera queratitis rosácea. Estas confinadas al margen, y aún con recaídas no avanzan al centro y cuando curan muy rara vez dejan vascularización. Se llegó a pensar que eran por deficiencia de vit. B2, pero indican solamente infección por estafilococo en la conjuntiva, junto con un grado bajo de resistencia del paciente. Al igual que la blefaritis no debe tomarse como lesión específica de rosácea (48).

Uno de los cambios más característicos fueron los vasos dilatados en "arcada" en el plexo límbico superficial, generalmente en los cuadrantes inferiores y que no se extienden a la córnea (122).

Otras alteraciones oculares en rosácea comprenden: infiltraciones nodulares de conjuntiva, tejido episcleral y de la córnea, parece que son específicas y nunca se ven en ausencia de lesiones cutáneas típicas. Esto es particularmente cierto para los cambios en la córnea, los cuales tanto en estado activo como cuando han curado, son patognomónicos de

rosácea (48).

La queratitis rosácea, es la más seria e invalidante de las manifestaciones de la enfermedad, llegando en ocasiones a considerable alteración de la visión. Inicia como una vascularización periférica, asintomática de la córnea, en casos severos seguida por infiltración subepitelial de las capas superiores de la córnea. Estos infiltrados están confinados casi exclusivamente a los dos tercios inferiores de la córnea. Al inicio no ulcerados, pero en muchos la ulceración ocurre como consecuencia del roce de los párpados o por infección secundaria. Estos infiltrados nodulares curan y los vasos crecen alrededor de la cicatriz en la periferia de la córnea, pero una tendencia a recurrir a pesar del tratamiento es característica. Como consecuencia de múltiples cicatrices dejan un punteado en el centro de la córnea y causan interferencia de la visión más o menos importante. Con las úlceras más severas, la perforación de la córnea puede ocurrir con la subsecuente pérdida del ojo. Fue Triebenstein quien ha precisado las tres formas típicas de queratitis rosácea: la marginal, la que se acompaña de infiltrado subepitelial y la progresiva (48,64).

En una serie de 778 pacientes de Jenkins, hubo 40 con diagnóstico de rosácea ocular, en el 40% de estos, síntomas como sensación de cuerpo extraño, dolor o sensación de quemadura fueron los principales, ocasionalmente se quejaron de disminución de visión. Estos síntomas en forma constante o intermitente, generalmente afectando ambos ojos, ocasionalmente en forma alterna y más raro en un solo ojo. Llamó la

atención que los síntomas eran más acentuados de lo que se esperaba en relación a los hallazgos físicos (40,59).

En la mayoría de los casos la lesión ocular empieza durante la tercera década de la vida, independientemente del sexo (19). La incidencia de afección ocular con rosácea ha variado en las diferentes publicaciones. La primera por Thygeson (1951) da un 5% de incidencia de queratitis rosácea, Goldsmith (1953) encontró que la blefaritis y conjuntivitis eran comunes, mientras que la queratitis severa era rara y en el 75% en mujeres con promedio de 45 años de edad. Borrie refiere más frecuente la queratitis en un 84% con mayor incidencia en hombres. Starr y MacDonald reportan un 58% de enfermedad ocular en rosácea con 33% de afección corneal, con igual incidencia en ambos sexos, y Jenkins refiere una relación de 1.5:1 de mujeres a hombres (5,19,48,59,62).

Las manifestaciones oculares empiezan primero en casi el 20% de los casos, pueden preceder hasta por 30 años a las lesiones cutáneas. En más del 27% empiezan simultáneamente y en el 53% las lesiones cutáneas empiezan primero.

La incidencia estacional esta confirmada, invariablemente refieren que sus ojos dan problemas en primavera y verano.

La queratitis rosácea evoluciona independientemente de la condición cutánea y existe la impresión que los signos cutáneos son más severos cuando los ojos no estan afectados (19,48).

Las consideraciones en la patogenia de la enfermedad no ayuda mucho a explicar la asociación de lesiones de piel y ojos. Algunos factores a considerar en cuanto a la patogenia

son expuestos a continuación.

La vascularización periférica que siempre es precursora de la infiltración nodular severa de la córnea, no se asocia con congestión vascular per se, es posiblemente consecuencia de alguna sustancia que promueva el crecimiento, producida por procesos metabólicos o inflamatorios, o por deficiencia de riboflavina entusiastamente evocado por Johnson y Eckardt (1940), Cunuers y cols. (1943) y Tulipan (1947), y que posteriormente ha sido puntualizado que es diferente y además no cura con la administración de vitaminas (48).

Con respecto al desarrollo de tejido epiescleral y en córnea, estas infiltraciones nodulares no son específicas, pero semejan a las encontradas en manifestaciones alérgicas en la histopatología. La constante presencia de estafilococo sugiere la posibilidad de una alergia a toxinas de estafilococo, pero el estafilococo persiste después del tratamiento con tetraciclinas, a pesar de que hay mejoría clínica. Sin embargo, no puede descartarse definitivamente la infección por estos organismos como parte importante en la perpetuación o complicación de las diferentes manifestaciones oculares.

Con respecto a la alergia, en general no hay historia de estado alérgico, los antihistamínicos sistémicos no ayudan y localmente solo dan beneficio temporal.

Otro posible factor es una forma de fotosensibilización lo cual no parece muy factible (48). En un reporte reciente se encontró anticuerpos fijados a tejidos y complemento localizado a epitelio conjuntival, lo que en un momento dado podría explicar una causa de tipo inmunológico (59).

En conclusión las lesiones oculares y cutáneas son independientes hasta ahora, esperaremos que estudios posteriores llegen a conocer el mecanismo patogénico que afecta a ambos órganos.



Afección ocular. Se aprecia la vascularización de la conjuntiva en forma de "arcada" y una cicatriz en el limbo esclerocorneal deprimida, que ocasiona leucoma.

El tratamiento de las manifestaciones menores como blefaritis y conjuntivitis generalmente son suficientes las medidas de aseo local frecuente, uso de lagrima artificial. En casos resistentes pueden llegar a ser necesario la utilización de esteroides locales. Cuando se piense en blefaritis - por Demodex f. el uso de disulfuro de selenio es la elección (39).

Contraindicados el uso de cremas limpiadoras y de belleza. El uso de lentes oscuros no cambia la evolución y los lentes de contacto contraindicados como una forma de corrección óptica.

Desde 1930 Greeven usó radioterapia, sobre todo en los estadios iniciales del ataque de queratitis, refiere ayudaba a abortar el proceso infiltrativo activo de la córnea y minimizar la formación de cicatriz y subsecuente daño visual y -alargaba el período de recurrencia hasta por 3 años, actualmente no se utiliza. (48).

Borrie obtuvo mejoría clínica al tratar a sus pacientes con mepacrina sin poder decir si disminuía o no la sensibilidad a la luz solar (19). Hudson trató 50 pacientes en igual forma y todos mostraron mejoría subjetiva, pero no hubo ningún efecto sobre la evolución clínica de la queratitis.

En 1966 Sneddon notó la rápida mejoría de la queratitis y lesiones cutáneas con tetraciclinas. Marmon observa mejoría objetiva y subjetiva con tetraciclinas sistémicas. Wereide -notó recaída inmediata después de suspender las tetraciclinas en un 78%. Knight y Vickers encontraron mejoría en el --97%, sin embargo, recayeron 24% a los pocos días de suspender el tratamiento y el 60% en 6 meses. Llegando a la conclusión que el efecto era puramente supresor. Cuando se mantienen con dosis bajas de tetraciclinas permanecen libres de enfermedad ocular y cutánea (62).

Jenkins y cols. usando tetraciclinas con seguimiento de 9 a 42 meses, hubo marcada mejoría de 4 días a 3 semanas después de iniciar el tratamiento. La mejoría de la rosácea cutánea puede preceder, acompañar o seguir a la mejoría ocular. El régimen recomendado es de 250 mg de tetraciclinas diariamente por 6 semanas. La razón para la respuesta tan favorable es desconocida. (59).

En el tratamiento de la queratitis severa puede llegar a ser necesario utilizar esteroides tópicos y aún la oclusión del ojo afectado para evitar la perforación de la córnea.

El tratamiento del chalazión es la extirpación quirúrgica.

Otras medidas que se han utilizado y recomendado son colirios antisépticos, radiaciones beta y cauterización de -- las úlceras (2).



Afección ocular. Elefaroconjuntivitis que afecta un solo ojo.

Habitualmente es un diagnóstico clínico fácil en la forma clásica, la duda y la discusión es en las formas iniciales eritematosas puras o en las formas localizadas, en las que el diagnóstico puede ser por exclusión y entonces el estudio histológico sería necesario (5,33,104).

Un estudio que en ocasiones es necesario realizar es la búsqueda de Demodex f., para descartar que éste parásito sea la causa de una mayor sintomatología. Es un procedimiento sencillo y barato, utilizando la técnica de biopsia de superficie con cianocrilato, la cual también puede servir para estudios de microtopografía de la piel (75,85,114).



Forma de hacer la biopsia de superficie con cianocrilato.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.

Acné vulgar.- Este se presenta en sujetos jóvenes y no se asocia a un componente vascular. En la rosácea no existen comedones ni quistes ni cicatrices muy aparentes. Aún cuando hay pacientes que tienen acné vulgar y rosácea, generalmente ésta empieza cuando el primero va desapareciendo (5,129,140).

Dermatitis perioral.- Muchos autores refieren que fueron Frumen y Lewis en 1957, aunque parece ser que se trataba de otra enfermedad. Fueron Mihan y Oyren en 1964 quienes le dan el nombre actual (70).

Es una erupción distribuida primariamente alrededor de la boca en zonas nasolabiales y mentón, pero puede afectar mejillas, párpados y glabella. Constituida por pápulas pequeñas sobre una base eritematosa, puede estar presente leve descamación. Aparecen en grupos y evolucionan por brotes. Afecta predominantemente mujeres jóvenes. Lo más probable es que se deba al uso de esteroides tópicos fluorinados y no fluorinados, aunque su mecanismo patogénico no se conoce (5,31,54,74,134,140,144).

Aunque Savin y cols. describieron una rosácea en niños ésta debe ser considerada como dermatitis perioral, ya que todos estos niños tenían el antecedente del uso en forma importante de esteroides fluorinados tópicos para otras dermatosis primarias diferentes (116).

Marks y Black haciendo un estudio histológico, estableció que es diferente a la rosácea, hay cambios epidérmicos frecuentes de dermatitis, en dermis la infiltración es de me

diana intensidad compuesto por linfocitos, histiocitos y plasmocitos perivasculares (74).

Además hay otros cuadros producidos por esteroides, uno de ellos descrito por Layden y cols. que aparece en individuos probablemente con "pre-rosácea" o predisposición, pero que se distingue de la verdadera por presentar atrofia; el otro cuadro es la erupción acneiforme producida por la terapia con esteroides sistémicos (69,115,140).

Lupus eritematoso.- Sobre todo la forma clásica en alas de mariposa, difiere de la rosácea por la limitación más neta de sus placas y la presencia de escama adherente y atrofia pero puede llegar a ser clínicamente difícil la diferenciación (33,104,140).

Síndrome de Haber.- Los dos primeros casos de esta genodermatosis fueron descritas por Wilson en 1960 y las características histológicas por Haber. Está caracterizada por una erupción rosácea-like permanente, con una histología muy particular y una tendencia a desarrollar epitelomas intraepidérmicos en las zonas cubiertas. Es heredado como autosómico dominante. El inicio de la erupción es desde la infancia y empeora con la exposición al sol (61,112,129,140).

Demodectosis rosácea-like.- Presenta eritema difuso -- con apariencia de "escarcha" de la cara, las vesículo-pústulas son superficiales, sobre una piel que tiende a ser seboreica. Con un síntoma muy característico que es el prurito y algunos pacientes refieren "sentir caminar un animal". Cura con la aplicación de antiparasitarios tópicos (8,9,33,140)

Tumores carcinoides.- Pueden producir un eritema recidivante postprandial, pero se descarta por la ausencia de ácido 5-hidroxi-indol-acético en la orina (5,133,140).

Dermatitis seborreica.- Puede coexistir con rosácea, es polimorfa, hasta vesículas pueden aparecer, afecta sobre todo surcos nasogenianos, atrás de los pabellones auriculares, glabella y bordes de la piel cabelluda, otros sitios afectados son región pre-esternal, interglútea, axilar, umbilical y - crural (33,104,140).

Sarcoidosis.- Hay una variedad que ocurre alrededor de la nariz, produciendo tumefacción difusa y violácea, es difícil distinguir de rosácea (33,140).

Dermatomiositis.- Aunque es excepcional que la rosácea tenga distribución periorbitaria, las telangiectasias pueden dar un aspecto resaceiforme al eritema en heliotropo (33).

Erupción polimorfa lumínica.- Aparece en primavera y verano, consiste en pápulas eritematosas y placas eczematosas, con prurito que precede a la erupción y que aparece pocas -- horas después de extensa exposición al sol e igualmente rápidamente desaparece.

Reticuloide actínico.- A menudo visto en hombres de más de 50 años. En una dermatosis papular crónica, eritematosa y liquenoide con características de reticulosis. Es una alteración fotosensitiva.

Eritema telangiectásico de la infancia.- Puede señalar la presencia de Porfiria subyacente, Síndrome de Rothmund-Thomson, Síndrome de Bloom y Síndrome de Cockayne, Ataxia telangiectásica y una variedad de anomalías congénitas. Esta -

entidad fue descrita por Wilkin en 1980 (142).

Otro diagnóstico diferencial hasta hace poco tiempo era la tuberculide de Lewandowsky descrita en 1917. Gradualmente debido a los trabajos de Darier, Heisser, Jadassohn y Pautrier fue aceptado que la tuberculosis podría producir una variedad de lesiones morfológicas sobre la piel, algunas más o menos crónicas, mientras que otras atípicas, dentro de estas últimas colocaban las tuberculides. Se empieza a dudar de la existencia de la tuberculide de Lewandowsky desde los trabajos de Laymon y Schoch en 1948, un año después Snapp concluye que no existe y que es una forma de rosácea papular y posteriormente Laymon le llama rosácea lupoides, término que tiende a eliminarse para evitar confusión. Actualmente se sabe que es una forma de rosácea, en la cual existen estructuras tuberculoideas en la histopatología (65,66,70,84,87).

Tricoficia rosaceiforme.- Cuadro descrito por Grupper, es una infección por *Trichophyton rubrum*, en pacientes que tienen tija de otra parte del cuerpo que se autoinoculan en la cara, la cual está predispuesta por el uso de esteroides. Produce un cuadro con lesiones centofaciales, constituido por eritema rojo vivo, telangiectasias numerosas en nariz y pómulos, con pápulas eritematosas y pequeñas pústulas, el examen detallado permite constatar la configuración circinada de las pápulas en frente y mentón, una fina descamación en la nariz. Al examen directo se encuentran numerosos filamentos y en el cultivo *Trichophyton rubrum*. Se han reportado escasos 5 casos, junto con otros autores como Duperrat y Borda. El tratamiento es sencillo con antimicóticos tópicos (52)

Otros desórdenes menos comunmente confundidos con rosácea incluyen infiltración linfocítica de Jessner, erisipelas faciales, obstrucción de la vena cava inferior, estenosis mitral, policitemia, erupciones acneiformes por drogas, lupus pernio, psoriasis, queratosis pilar, iododermias, bromoder--mias, adenoma sebáceo o las telanctectasias simples (33,42, 70,104,140).

Crivello en 1982 reporta una erupción rosácea-like durante el tratamiento con etetrinato, para lo cual no encontró explicación (32).

HISTOPATOLOGIA.

No hay características específicas de la rosácea, en general existe combinación de algunos signos histológicos y -- los diferentes estados o tipos de rosácea representan una -- exageración de uno u otro hallazgo.

En epidermis los cambios son inespecíficos: paraqueratosis, hiperqueratosis y aún atrofia. (70,78,108).

Rosácea eritemato-telangiectásica.- lo más característico es una dilatación vascular muy pronunciada; la dermis superior con edema; infiltrado en dermis superior y media de - linfocitos e histiocitos, dispuestos alrededor de los capilares dilatados.

Hay una desorganización del tejido conectivo dérmico, - con la tinción de hematoxilina y eosina se ve fragmentado y desorganizado o con una apariencia homogénea, más basofílica que la dermis alrededor y con tinciones para fibras elásticas se logra teñir estas áreas, esta elastosis es una característica predominante (68,70,78,79,108,129).

Rosácea acneiforme.- la dilatación vascular sigue siendo marcada en dermis superior y media.

La diferencia existe en cuanto al tipo de infiltrado celular. Las pápulas muestran infiltrado inflamatorio crónico inespecífico leve o moderado, pero a menudo tiene la característica de granuloma a cuerpo extraño y aún puede ser de estructura tuberculoide (Mullanax y Kierland 1970). Hiescher refiere rosácea papular en 64% de infiltrado tuberculoide, - Laymon y Schoch 10%, Marks y Harcourt el 11% y Von Ketel 21%.

En los tubérculos puede o no haber necrosis (50,68,78,79,87, 97,129).

Las pústulas constan de acúmulos de neutrofilos intrafoliculiculares (68).

Cantidades considerables de fibrosis puede esperarse en los casos crónicos especialmente en aquellos que se acercan al rinofima.

En cuanto a la afección del aparato pilosebáceo, en una serie de Marks y Harcourt apenas el 6% encontraron destrucción completa del folículo con intensa reacción granulomatosa, pero sin un agente responsable, en un 20% áreas de foliculitis aguda y en un 19% partes del Demodex fueron reconocidas en la luz de los folículos. Hasta ahora no hay evidencia de afección primaria del aparato pilosebáceo (78,129).

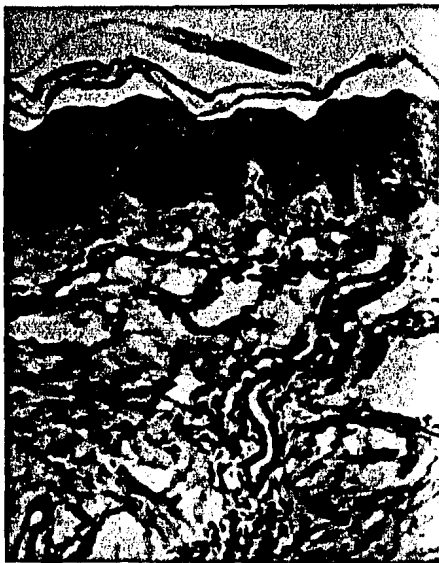
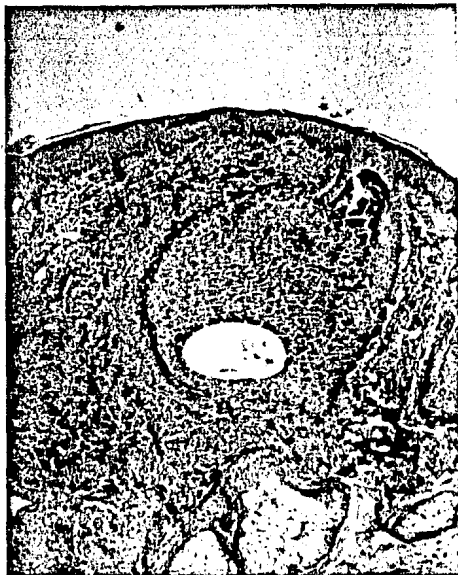
Con relación al Demodex, éste se puede encontrar en la luz de los canales foliculares y aún en la profundidad de las glándulas sebáceas. Pinkus ha encontrado fragmentos de Demodex en el centro del nódulo granulomatoso, confirmado por -- Grosshans y probablemente tiene algo que ver en la rosácea granulomatosa (50,97).

Rinofima.- En la forma hiperplásica glandular, las glándulas sebáceas estan aumentadas en tamaño y número, los conductos sebáceos dilatados y llenos de queratina o sebo. Además capilares dilatados e infiltrado inflamatorio crónico(54)

En la forma telangiectásica-fibrosa o rinofima verdadero además de los hallazgos anteriores existe fibrosis y dilatación vascular más acentuada y pueden observarse abscesos peri e intrafoliculiculares (70,97).

Demodectosis.

Se observa ruptura foli-
lar y formación de micro-
absceso. En el centro se
observan fragmentos de De
modex f.



Rosácea telangiectásica.

Se aprecia hiperqueratosis
paraqueratósica. Acanthosis.
Edema de dermis, capilares
dilatados, rodeados por le
ve infiltrado linfocitario.



Rosácea granulomatosa. Se aprecia hiperqueratosis - paraqueratósica, tapones córneos. Capilares dilatados. Infiltrado granulomatoso.



Rosácea granulomatosa. Infiltrado moderado, perivascular, constituido por linfocitos, células epiteloides y gigantes escasas



Atrofia de epidermis, exositis folicular. Capilares dilatados y congestionados. Severa reacción inflamatoria perivascular y perifolicular, con destrucción de parte de la pared folicular

DIAGNOSTICO HISTOLOGICO.

Cantidad variable de infiltrado inflamatorio linfocitario difuso alrededor de los vasos sanguíneos superiores, telangiectasias, edema, elastosis y alteraciones de la arquitectura normal de dermis superior, en general son los hallazgos más comunes en rosácea.

Si el infiltrado inflamatorio es más extenso y denso con numerosos histiocitos y ocasionales células gigantes pueden indicar rosácea papular, mientras que una predominancia de distrofia dérmica y telangiectasias sugiere la variedad telangiectásica, mientras que la variedad eritematosa es la que tiene cambios más inespecíficos.

TRATAMIENTO.

El tratamiento de la rosácea nunca ha sido fácil, en general es sintomático. Se debe valorar cada caso para conocer en que estadio se encuentra, ya que de esto depende la manera de tratamiento. Se puede dividir el tratamiento en tres formas: medidas generales, tratamiento tópico y tratamiento sistémico.

Medidas generales.

Primero conocer cuales son los factores etiológicos que hayan sido notados por el paciente y evitarlos en los más posible.

Se recomienda una vida tranquila, descanso y sueño suficiente, vida al aire libre y ejercicio moderado. Higiene adecuada usando jabón suave diariamente, debe evitarse el empleo de cremas oleosas y aún más su empleo como única forma de limpieza facial, puede llegar a utilizarse crema hidratante. Debe evitarse el uso de agua caliente y jabones fuertes o detergentes, la aplicación de sustancias irritantes y muy en especial el empleo de corticosteroides tópicos, ya que su único efecto será el empeoramiento y extensión del problema (2, 4,5,70,123,124,128).

Otro factor esencial que debe evitarse es la exposición a la luz solar, sobre todo en verano, medidas tan sencillas como una pantalla solar (a base de dióxido de titanio y calamina) y otras formas mecánicas (sombrillas, sombrero, etc.) ayudan en forma importante. Evitar fuentes de calor (cocina, hornos, etc.) y de frío excesivo, también ayudan evitando -

estímulos que pueden producir enrojecimiento (5,2,24,124, -- 129).

En cuanto al régimen alimenticio hay algunas recomendaciones que deben hacerse: no comer en exceso, sino únicamente la cantidad necesaria; disminuir aquellos alimentos que producen estímulo vasodilatador como son las bebidas calientes, comidas picantes o muy condimentadas y por supuesto bebidas alcohólicas (35,70,128,129).

Algunas otras medidas que se han propuesto pero que actualmente no tienen base: restricción de grasas y carbohidratos en la dieta, supresión de la ingesta de pan, laxantes cada mes y colagogos (35,40,128,129).

Tratamiento tópico.

La forma como tolere o responda al tratamiento tópico está en relación a la delicadeza e irritabilidad de la piel, en general tolera más cuando se acompaña de seborrea.

Para la forma eritematosa.- Se han utilizado lociones con tintura de benjuí, resorcina y alcohol. Otros prefieren loción de Kummerfeld (azufre precipitado, alcanfor, tragacanto, glicerina, agua de lima y agua simple). La dermoabrasión también se ha empleado, pero sus resultados son mediocres (2, 27,123,128).

El empleo de medidas descongestivas como el masaje facial, preconizado desde el siglo pasado por Jacquet, para tratar de activar la circulación y evitar de esta forma el edema, posteriormente ha sido recomendado por Quiroga, Guillot y Soby (2,40,103,108,128). Lociones con ictiol al 3-5%

han sido también utilizadas (2,27,127).

La crioterapia es otra de las formas de tratamiento, -- haciendo fricción con nieve carbónica o nitrógeno líquido en aplicaciones de 4-6 seg. (35), según Lipman y Cohen, refieren que causa vasodilatación seguida de vasoconstricción (40), - sin embargo no todos estan de acuerdo con este método.

Para las formas eritemato-telangiectasicas.- Además de lo anterior, Gerson utilizó sustancias esclerosantes al parecer con buenos resultados, pero es la única referencia en la literatura con esta forma de tratamiento. (13).

En general se está de acuerdo que el tratamiento de elección es la electrolisis o electrofulguración de los vasos, -- aunque algunos refieren resultados no muy buenos (4,35,104, 124,128,129). La escarificación y queratolisis no es recomendada.

Para las formas acneiformes.- la combinación de diferentes procedimientos, primero para el componente acneiforme y posteriormente para el eritema y telangiectasias residuales.

El tratamiento con rayos ultravioleta agravan la enfermedad, los rayos X tampoco se recomiendan debido a lo sensible que son estos pacientes a las radiaciones (2,40)

Se han utilizado lociones con calamina y aplicaciones de crema de estearato (35), otros agregan a la calamina, azúfre coloidal al 3% (70) y otros utilizan el unguento de azúfre al 4% y ácido salicílico al 2%. El peróxido de benzoilo es una buena alternativa, sobre todo cuando hay seborrea, o cuando hay intolerancia al azúfre o ácido salicílico. Recien

temente se reporta buen efecto con azúfre al 10% (18).

Mills y Kligman en vista del buen resultado en acné con eritromicina tópica al 2%, la experimentó en rosácea, demostrando eficacia, sin poder explicar su mecanismo de acción, recomendando para mantenimiento una vez diariamente o tres veces a la semana (85).

Thejsen (1982) refiere la aplicación tópica de metronidazol es lo apropiado para tratar eficazmente la rosácea y dermatitis perioral, posteriormente Nielsen corrobora la eficacia del metronidazol en crema al 1% (88,89).

Döring e Ilger comparando diversos derivados imidazólicos (metronidazol, clotrimazol, isoconazol, econazol, miconazol y bifonazol) encontró que el mejor es el metronidazol, pero el resto también es efectivo y son recomendables para su uso(38).

Para el rinofima.- También se han recomendado diversas formas de tratamiento desde el masaje de Jacquet modificado por Leroy (expresión del contenido glandular y fricción de alcohol yodado o alcanforado posteriormente), la escarificación, exfoliación con ácido tricloroacético, las fricciones con sulfuro de carbono, cauterización y radioterapia (2,35, 108).

Hay acuerdo general que el tratamiento quirúrgico es la elección, desde la primera técnica propuesta por Dieffenbach en 1945, posteriormente la decorticación quirúrgica o técnica de Ollier (decorticar con bisturí o galvanocauterio, cortando las partes exuberantes) se usó por mucho tiempo (5,45,

104,131,129).

Erich (1961) experimentó tres técnicas: excisión de -- las masas tumorales y reemplazo de colgajos de piel, excisión de la piel nasal enferma y aplicación de injerto libre y excisión parcial convasurado de las masas hipertroficadas, éste último con mejor resultado (41). En 1975 Karle y Konz con la técnica de resurado sus resultados cosméticos fueron mejores y no forman cicatriz como las otras. La reepitelización se lleva a cabo en 2-3 semanas a partir del folículo. El injerto deja diferencia de color y cicatriz (3,60,129).

Se ha utilizado también la dermoabrasión, pero el recambio puede ocurrir (37,129).

Tratamiento sistémico.

Algunas de las medidas que por un tiempo se consideraron de importancia fueron: el régimen alimenticio y la lucha contra la constipación (70,128), sin olvidar las funciones hepática y vesicular. Tobias entre otros recomendaban el ácido hipoclorídico diluido, 8 cc en jugo de fruta o leche, hidróxido de aluminio u otro alcalino en caso de hiperacidéz. En un estudio de Cordero se encontró mejor respuesta a enzimas pancreáticas que al ácido hipoclorídico (29,70).

Aron-Brunetiere piensa que si la teoría alérgica microbiana es cierta, los organismos responsables son los de la flora intestinal, muchos de los cuales son afectados por -- cloramfenicol, obteniendo en su estudio 50% de mejoría, con recaídas posteriores (70), Duperrat utiliza el cloramfenicol y antihistamínicos (40), Gay Prieto refiere que ciclos sema-

nales de 1 g/día produce excelentes resultados (45). Posteriormente el cloramfenicol fue abandonado debido a sus severos efectos secundarios.

Brodthagen ensaya el tratamiento con mepacrina y cloroquina (200 mg/día y 400 mg/día respectivamente un máximo de 10 y 15 semanas), encontraron que el grupo que refería la exposición al sol como factor provocador, puede ser mejorada o curada por agentes que aumenten la tolerancia a la luz (24) y posteriormente Rook también la recomienda (108).

Sneddon en 1966 empezó a utilizar tetraciclinas, obteniendo una rápida mejoría de queratitis y lesiones cutáneas en 87%. Resultados satisfactorios también reportados por -- Rook, Kligman y Plevig y Harmon (62,98,108,119,123).

La dosificación ha variado según las publicaciones, algunos dan 750 mg diarios la primer semana y 500 mg diarios -- la segunda semana, otros dan 500 y 1000 mg de inicio y disminución paulatina. Hay acuerdo en la continuación indefinida con 250 mg diarios para evitar nuevos brotes inflamatorios (5,45,124,129).

Wereide observó que 78% presentaban recaída en corto -- tiempo después de suspender las tetraciclinas, lo cual llega hasta el 60% en menos de 6 meses en un estudio de Knight y Vickero, después de haber obtenido una mejoría de 97% (62).

No se conoce el mecanismo de acción, se ha sugerido que no es un efecto antibacteriano ni antiedemático, quizá alguna acción a nivel de la absorción intestinal (62,119). Las tetraciclinas pueden reducir la migración de leucocitos y alltera la fagocitosis leucocítica, sin embargo, otros como la

ampicilina no tienen estos efectos (101). Las tetraciclinas son efectivas en contra de la rosácea cutánea con componente acneiforme, en general poco o ningún efecto sobre el componente vascular y menos evidente su efecto sobre el rinofima; son efectivas para la rosácea ocular en especial sobre la queratitis. Están contraindicadas en embarazo y en insuficiencia hepática y renal (5,129).

Larks y Ellis demostraron que las tetraciclinas y ampicilina producen disminución en el número de pápulas, comparadas con el placebo, las tetraciclinas fueron mejores aunque no con diferencia significativa (76).

Wilkin reporta éxito con dapsona cuando las tetraciclinas no son suficientes (140).

Pye y Burton (1976) notaron mejoría en una paciente de rosácea cuando se le dió metronidazol por otra razón. En un estudio doble ciego realizado posteriormente encuentran diferencia significativa en la mejoría, con una dosis de 200 mg al día por seis semanas (101).

Saihan y Burton comparando tetraciclinas y metronidazol en estudio doble ciego, no encontró diferencia significativa en cuanto a la mejoría ni efectos colaterales. La oxitetraciclina probablemente es más segura a largo plazo, pero el metronidazol tiene la ventaja de ser bien tolerada en el embarazo, sin efectos adversos al producto (May y Becker 1979). Se concluye que el metronidazol es útil en resistentes a tetraciclina en rosácea pápulo-pústulosa y en embarazadas en quienes el tratamiento sistémico es esencial (5,22,101,111). Thejsen (1982) utilizó el metronidazol para el tratamiento -

de rosácea y dermatitis perioral con buenos resultados (127).

Guillon y cols (1979) emplearon el metronidazol a dosis de 500 mg/día por un mes y 250 mg/día el segundo mes. La aparición de la mejoría fue en la 2a. y 3a. semana y al final - la mejoría era espectacular en 90%. Pocos efectos colaterales (de tipo gastrointestinal) (53). Horazack y cols. dieron metronidazol a dosis de 750 mg/día por 17 a 45 días, reporta - 90% de mejoría a la segunda semana (95). Avril utilizó hasta por 6 meses dosis diarias de 250 mg (5).

Nielsen refiere resultados comparables de metronidazol y tetraciclinas orales y metronidazol tópico en crema al 1% (88,89).

Una diferencia que se ha visto, pero aún sin ningún estudio organizado, es probablemente un período más largo en la recaída.

Nikolow y Plewig en pacientes rebeldes a tetraciclinas, metronidazol y dermoabrasión, fueron tratados con isotretinoína por 8 semanas y las lesiones inflamatorias respondieron en un 95%, se suprimió la producción de sebo, poco efecto sobre las telangiectasias. Solo mostraron leve aumento en los lípidos séricos como efectos secundarios. Vogt y Friederich confirman el efecto sebastático y antiinflamatorio de la isotretinoína en rinofima (132).

Mauss trató 3 mujeres con rosácea pápulo-pústulosa, administrando acetato de ciproterona (10mg), después de 3 meses refiere desaparición total aunque las telangiectasias permanecieron (82).

Por otra parte en personas susceptibles es definitiva -

la influencia del stress y la ansiedad, necesitan de tranquilizantes en ocasiones, la psicoterapia superficial está siempre indicada (82,108).

Otras formas de tratamiento que han sido utilizadas son: hormonas, cuando la rosácea es desencadenada por la menopausia, usando estrogénos. Otros han utilizado extractos de suprarrenal (Gay Prieto 1957); Holste, Riter y Wadel preconiza los extractos como el tratamiento específico, sin embargo en la actualidad no se considera de utilidad (2,45).

Como desensibilizantes se recomendaba el uso de peptonas y antihistaminicos, en algunos casos hormona adrenocorticotropica y los corticosteroides (2)

Goldman usó difeniltiourea con buenos resultados, pero transitorios (46). Riboflavina, sales biliares, vitaminas A, D y E, levamisol, autovacunas son otras de las medidas terapéuticas usadas y actualmente en desuso.

SEGUNDA PARTE.

METRONIDAZOL.

HISTORIA.

El descubrimiento de la azomicina (2-nitroimidazol) por Nakamuro en 1955 y la demostración de sus propiedades tricomonicidas por Harie (1956), abrieron el camino a la síntesis química y pruebas biológicas de muchos nitroimidazoles (107).

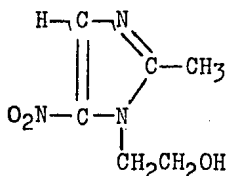
En 1959 Cosar y Julou anunciaron la actividad tricomonida in vitro e in vivo del 1-(beta-hidroxiethyl) 2-metil-5-nitroimidazol, ahora llamado metronidazol (22,26,107).

Dureal y cols. (1960) comprobaron que la dosis oral de la droga impartía actividad tricomonida al semen y a la orina (47,107).

Hasta la introducción del metronidazol, la terapéutica local con muchos y variados agentes curaban una gran proporción, pero dejaban casos crónicos intratables. Además la infección masculina era un reservorio de parásitos. Con el uso del metronidazol estos pacientes pueden curarse. La droga -- también es útil para el tratamiento de la amibiiasis intestinal y extraintestinal y para la lambliasis (107).

QUIMICA.

Es un polvo cristalino no higroscópico ligeramente soluble en agua y alcohol. Cuya fórmula estructural es la siguiente:



FARMACOCINETICA.

En general se considera que después de la administración oral su absorción es buena. Después de la ingestión de una tableta de 200 mg, se alcanza una concentración plasmática de 5 $\mu\text{g/ml}$ a la primera hora. Algunos pacientes no responden al tratamiento y en estos casos la concentración sistémica de la droga puede ser responsable, se discute si ésto se debe a una absorción relativamente pobre a nivel de tubo digestivo o a la rapidez de transformación metabólica (107).

La vida media del metronidazol en el plasma es de 6.5 a 12 hrs. Altas concentraciones se logran en líquido cefalorraquídeo, además se distribuye ampliamente en el organismo, incluyendo cerebro, leche, secreción vaginal, semen y feto (28, 47, 107).

El metronidazol sin cambio y varios metabolitos se excretan en diferentes proporciones en la orina. Los principales metabolitos derivan de la oxidación de las cadenas laterales y formación de glucurónidos. Cualquiera de las dos cadenas laterales del nitro puede ser oxidada, principalmente en el hígado, para formar el "alcohol" o el "ácido". Estos dos metabolitos son encontrados en orina, pero solo el "alcohólico" se encuentra en el suero (28,47,107).

Tanto el original como los dos metabolitos tienen actividad antibacteriana y mutagénica (37). Aproximadamente el 69% se excreta inalterado en orina, el principal metabolito es el 1-(2-hidroxietil) e 1-(2-hidroximetil) -5-nitroimidazol ya sea en la forma libre o como glucurónido. Cierta propor-

ción se excreta por saliva, semen y secreciones vaginales (26,28,47,107).

En algún paciente puede llegar a producirse orina de color rojo pardo debido a la presencia de pigmento hidrosoluble de la droga.

FARMACODINAMIA.

Aparentemente toda la actividad biológica esta relacionada a la reducción del grupo nitro. En las células susceptibles, el grupo nitro es reducido por proteínas portadoras de electrones con bajo potencial redox; estas proteínas tienen un papel mucho más importante en células anaeróbicas o microaerofílicas que en aerobios. De esta manera el metronidazol actúa como aspirador de electrones y priva a la célula de los equivalentes reductores que requiere (22,47,107).

Aunque trabajos anteriores habían establecido que la droga inhibe la síntesis de DNA, otros estudios con DNA de timo de ternera indican que el metronidazol reducido causa pérdida de la estructura helicoidal del DNA, ruptura de sus cordones y subsecuente deterioro de función. Estos hallazgos concuerdan con su capacidad para potenciar los efectos de la radiación sobre las células tumorales hipóxicas (26,107).

Un radical aniónico es formado en preparaciones bacterianas enzimáticas y mamíferas. Bajo condiciones anaeróbicas las bacterias forman metabolitos como n(2-hidroxi-etil)-ácido oxámico y acetamida; lo cual indica ruptura del anillo imidazólico. Reacciones resultantes en ruptura del anillo, han sido detectadas in vivo, como resultado de la actividad de la

flora intestinal (47).

La formación de acetamida tiene otra probable implicación debido a que dosis altas en ratas causa hepatocarcinoma y -- muy pequeñas cantidades de acetamida pueden ser encontradas en pacientes que toman metronidazol.

Grove y cols. sugieren la posibilidad que el metronidazol puede tener también efectos o propiedades inmunosupresoras. Parece ser selectivo, con inhibición de algunas pero no todas las vias de inmunidad celular (51). El incremento en -- la incidencia de tumores pulmonares, linfoma maligno en ratas que se les da metronidazol, parece ser el resultado de inhibición de sistemas de vigilancia tumoral.

Además, el metronidazol se ha reportado que facilita la resolución de una variedad de úlceras cutáneas y ésto fue su gerido que se debía a un efecto antiinflamatorio (126).

USOS TERAPEUTICOS.

El metronidazol cura las infecciones genitales por T. -- vaginalis en hombres y mujeres. Hay varias dosis, algunas -- con 90% de efectividad en aliviar síntomas y erradicar el -- parásito. Actualmente 250 mg tres veces al día, por siete -- días es la dosis recomendada, otra forma eficaz es 2 g. en -- dosis única.

El desarrollo de resistencia al tratamiento no ha resul tado en problemas terapéuticos; infecciones bacterianas con-- comitantes vaginales, pueden evitar mantener una adecuada -- concentración tricomonocida de la droga. La forma de óvulo -- vaginal no asegura mejor curación que la forma oral (47,107).

Es el amebicida más efectivo y se ha convertido en el agente de elección en el tratamiento de las diversas formas de amibiasis, 750 mg tres veces al día por siete a diez días. Tiene mínimo efecto sobre un portador asintomático de quistes. También es efectivo contra *Giardia lamblia*, como una alternativa, ya que no es tan efectivo como el tinidazol. Se ha mencionado su uso en dracontiasis.

Ha sido usado con gran éxito en infecciones anaeróbicas en abdomen, pelvis y tórax; y en tratamiento de bacteremia, endocarditis y meningitis; y aún en abscesos cerebrales por *Bacteroides fragilis* (47,100,107).

También disminuye la incidencia de infección después de la cirugía de colon. Disminuye el riesgo de infección postoperatoria después de la histerectomía abdominal y vaginal. Así mismo, es útil en cirugía dental (47,100,107).

OTRAS POSIBLES PROPIEDADES TERAPEUTICAS.

Aumenta la sensibilidad de los cultivos de tejidos a radiación en animales y hombres. Su uso para éste fin es limitado debido a la neuropatía que ocurre por las dosis altas que son necesarias.

Hay recientes reportes de su uso en la enfermedad de Crohn. En ausencia de una acción inmunosupresora conocida, estos autores sugieren que la droga puede ejercer su efecto al alterar la flora bacteriana del intestino. Grove y cols. demostraron la inhibición de ciertas reacciones de hipersensibilidad retardada por el metronidazol y concluyeron que la droga es capaz de bloquear ciertas vías de inmunidad celular

(47,51,107).

Para explicar su efecto en rosácea hay diversas hipótesis. No se ha podido demostrar un agente infeccioso contra el que pudiera actuar (95). Es posible que al igual que las tetraciclinas tenga propiedades antiinflamatorias reduciendo la migración y capacidad de leucocitos, de ahí su acción preferente sobre los elementos pustulosos de la rosácea. Un efecto antiinflamatorio ha sido demostrado experimentalmente en animales (126).

Se ha sugerido que pudiera tener efecto sobre el Demodex folliculorum, sin embargo, Persi y Rebora (1981) han probado la capacidad del Demodex para sobrevivir a concentraciones - hasta de 1 mg/ml, las cuales nunca se alcanzan in vivo, por lo tanto su efecto sobre el Demodex queda excluido (96).

EFFECTOS SECUNDARIOS.

Rara vez son lo bastante severos como para requerir la suspensión de la droga, muchos son autolimitados. Los más comunes se experimentan en el sistema gastrointestinal, en particular náusea, anorexia, diarrea, molestias epigástricas y cólicos abdominales y ocasionalmente cefalea y vómito. Un sabor metálico y desagradable es raro. También se han observado efectos neurotóxicos: mareo, vértigo, en forma más rara - incoordinación y ataxia. Ocasionalmente hay hipoestesia o parresia de una extremidad. La regresión de neuropatías sensitivas serias puede ser lenta e incompleta. Urticaria, rubor, prurito, disuria, cistitis, sensación de presión pelviana, sequedad de boca, vagina y vulva también se han observado. -

El metronidazol inhibe la oxidación del etanol que realiza la enzima alcohol deshidrogenasa hepática. Cuando se administra a grandes dosis oral o intravenosa no se registran cambios en el sistema cardiovascular, en la respiración o -- electrocardiograma, sin embargo, en el sistema nervioso central sí se detectan interesantes cambios que consisten en alteraciones del electroencefalograma que recuerdan los producidos por algunos estimulantes centrales y ciertas drogas -- alucinógenas. En dosis elevadas, de más de 2.5 g. los cambios EEG son similares a los provocados por el disulfiram o la -- tetrahydroaminocrina, un inhibidor de la colinesterasa (28).

El metronidazol está contraindicado en pacientes con enfermedad activa del sistema nervioso central o con pruebas o antecedentes de discrasia sanguínea, ya que llega a producir neutropenia (107).

CARCINOGENESIS.

Algunos estudios confirman que la ingesta a largo plazo de metronidazol en dosis altas causan incremento en los tumores pulmonares y algunos otros tumores en ratones de laboratorio, pero no en el hombre (47).

Beard (1979), estudió 771 mujeres que recibieron metronidazol para tricomoniasis, excluyendo al cáncer cervico-uterino, no encontró diferencia significativa en cuanto a la -- aparición de cáncer (12).

Friedman en 2460 personas que recibieron metronidazol (Flagyl), hubo un seguimiento de 3 a 7 años después, los resultados revelaron 45 casos de cáncer. Esto apoya el punto -

de vista que el metronidazol a las dosis habituales no causa cáncer en los humanos. Sin embargo, un seguimiento a largo plazo es necesario, para estar seguros que la droga no es -- carcinogénica después de un período de latencia de una década o más, después de la exposición (22,42,47,107).

TERATOGENICIDAD.

Goldman no encontró daño cromosómico después del tratamiento con 800 mg/día por cuatro meses a pacientes con enfermedad de Crohn (47).

El metronidazol ha mostrado tener efectos carcinogénicos y mutagénicos en animales y bacterias (Cohen 1973; Legator 1975) , y en pacientes que toman metronidazol la capacidad mutagénica de un metabolito urinario ha sido mostrada en un sistema de prueba bacteriana (Speck 1976) (22,86).

Mitelman no encontró diferencia significativa en cuanto a la aberración cromosómica, en controles y en pacientes con enfermedad de Crohn (200 - 1,200 mg/día por 2 a 24 meses), pero si hubo un aumento en la frecuencia de aberración cromosómica en el grupo tratado. Esto muestra que la droga tiene un efecto definitivo sobre el material genético de las células somáticas, pero el significado de esto es aún incierto, ya que ocurre a dosis muy altas y por largo tiempo de administración (86).

La ocurrencia de defectos congénitos en niños de madres tratadas con metronidazol durante el embarazo, en ninguna de las investigaciones se encuentra el menor riesgo; no aumentan la teratogenicidad aún cuando la exposición ocurra en el pri

mer trimestre del embarazo. Es aún muy pronto para excluir completamente el peligro para el feto, por lo tanto es prudente evitarlo durante el embarazo.

TERCERA PARTE.

MATERIAL Y METODOS.

- 1) Estudio doble ciego de 30 pacientes, que se presenten a la consulta externa del Centro Dermatológico Pascua.
- 2) Criterios de inclusión: cuadro clínico sin ninguna duda diagnóstica, histopatología compatible y dos meses anteriores sin ingesta de antibióticos.
- 3) Criterios de exclusión: embarazo o alguna alteración orgánica que contraindique el uso del metronidazol.
- 4) Se realizará historia clínica dermatológica, así como historia clínica general. Se completará su estudio con exámenes de laboratorio en caso necesario.
- 5) Búsqueda de *Demodex folliculorum* con la técnica de biopsia de superficie con cianocrilato, antes y después del tratamiento. Toma de microfotografía en casos representativos.
- 6) Toma de biopsia para estudio histopatológico, tinción con hematoxilina-eosina y en casos necesarios otros tipos de tinciones. Microfotografía en casos representativos.
- 7) Toma de biopsia para realizar inmunofluorescencia directa incubando con anti-IgG únicamente. Toma de microfotografía en casos representativos.
- 8) Se administrará a un grupo metronidazol 500 mg/día por un mínimo de 3 meses. Al otro grupo se le dará placebo, la selección será de manera aleatoria.

- 9) La presentación del medicamento en comprimidos de 250 mg exactamente iguales con los comprimidos del placebo. Será proporcionado por Rhône-Poulenc Pharma de México, S.A. de C.V.
- 10) El resto de indicaciones serán protegerse lo más posible del sol, no usar sustancias tóxicas, aseo de la cara - por lo menos 2 veces al día con agua y jabón, evitar el consumo de bebidas alcohólicas y comidas condimentadas o picantes.
- 11) Si al término del primer mes de tratamiento hay empeoramiento del cuadro clínico, se suspenderá éste y se tomarán las medidas necesarias.
- 12) Seguimiento sistemático cada 3 semanas y resultados clínicos basados en: estado clínico, grado de eritema en escala de color 1 a 5, cuenta de lesiones (pápulas y pústulas), presencia de telangiectasias, opinión tanto del paciente como del médico y fotografía clínica al inicio y al término del tratamiento.
- 13) Para la clasificación clínica del estado clínico se usara la clasificación de Kligman para acné: Grado I, menos de 10 lesiones (pápulas y pústulas) de un lado de la cara; Grado II, de 10 a 20 lesiones; Grado III, de 20 a 30 lesiones y Grado IV más de 30 lesiones por lado.
- 14) Para la escala de color se utilizó colores de Mecanorama Sistem, France: 1) 011138, 2) 011137, 3) 011190, 4) 011188 y 5) 011133.

RESULTADOS

- 1) De los 30 pacientes estudiados, 24 correspondieron al sexo femenino (80%) y 6 al sexo masculino (20%). Con una proporción de 4:1. (Cuadro 3, grafica 1).
- 2) Las edades oscilaron entre los 39 años y 78 años, con una X de 44.1 años, siendo el promedio para el sexo femenino 46.3 años y para el sexo masculino de 37.8 años. Predominando en el grupo de edad de 30 a 45 años con 20 pacientes (63.3%), lo cual incluye todos los del sexo masculino y 14 del sexo femenino (46.6%).

No se encontraron casos en hombres antes de los 30 años ni después de los 50 años. Hubo un caso en mujeres de menos de 30 años y 9 pacientes de más de 50 años. (Cuadro 4, grafica 2).

- 3) En el 20% de los pacientes se encontró el antecedente de acné vulgar (Grafica 3). En el 76.7% tenía piel seborreica asociada (Grafica 4).
- 4) Se encontró Demodex f. en forma patológica en 7 pacientes, en 3 de ellos había el antecedente de uso de esteroides tópicos.

De estos 7 pacientes, 2 recibieron tratamiento con metronidazol y los Demodex desaparecieron o disminuyeron. Los otros 5 pacientes recibieron placebo, 2 de ellos los Demodex persistieron, en 2 pacientes desaparecieron o disminuyeron y en uno no se realizó el control.

No se encontró relación entre la gravedad del cuadro clínico y el hallazgo de Demodex f. , como lo muestra la

grafica 5, que compara los 28 pacientes con la forma acnei forme. Los dos pacientes con la forma clínica eritemato-telangiectásica el hallazgo de Demodex f. fue negativo.

- 5) Las enfermedades asociadas se encontraron en 24 pacientes (80%). De las endocrinológicas 9 pacientes con obesidad (30%) y una con diabetes mellitus (3.3%). De las cardiovasculares, 6 pacientes con insuficiencia venosa de miembros inferiores (20%), 3 con hipertensión arterial (10%) y un paciente con angina de pecho (3.3%). De las enfermedades dermatológicas, 3 pacientes con tiña de los pies y onicomicosis (10%), uno con dermatitis por contacto (3.3%), un paciente con queratosis seborreica (3.3%), otro paciente con psoriasis (3.3%) y una paciente con lepra lepromatosa (3.3%). De las enfermedades gastrointestinales, dos pacientes con colecistitis crónica, uno con hernia hiatal y otro con hernia umbilical (6.6, 3.3 y 3.3% respectivamente). Una paciente con bronquitis crónica (3.3%) y finalmente una paciente con temblor generalizado de causa no determinada (3.3%) (Cuadro 5).
- 6) Los factores de exacerbación fueron: exposición al sol en 25 pacientes (83.3%), exposición a fuentes de calor (estufa, chimeneas, hornos, etc.) en 5 pacientes (16.6%), problemas emocionales en 4 pacientes (13.3%), menstruación en 4 pacientes (13.3%), ingestión de bebidas alcohólicas en 3 pacientes (10%), comidas condimentadas en 3 pacientes (10%), aplicación de sustancias tóxicas 3 pacientes (10%) Únicamente dos pacientes no refirieron ningún factor de exacerbación (Cuadro 6).

7) La región anatómica más afectada fue la nariz en el 100% de los casos, y en orden decreciente le siguieron la región malar (83.3%), mejilla (80%), frente (66.6%), mentón (56.6%) y sienes (10%).

En dos casos hubo localización a cara anterior de -- cuello (6.6%) y en dos casos localizados a tórax (afectando la V del escote) (6.6%) (Cuadro 7, figura 1).

8) Excepto en un caso (3.3%), el resto tuvieron distribución bilateral con tendencia a la sinetría (96.7%).

9) Las formas clínicas fueron: eritematotelangiectásica en dos casos (6.6%) y la acneiforme en 28 casos (93.4%). En el segundo grupo hubo 3 casos de rinofima asociado, en pacientes del sexo femenino. (Cuadro 8)

10) En 16 casos (53.3%) se refiere el inicio como eritema -- únicamente y en 14 pacientes (46.7%) como eritema y le-- siones acneiformes simultáneamente.

En el 83.3% la forma de evolución fue referida como recidivante y en el 16.7% como progresiva.

11) El tiempo de evolución del padecimiento fue desde 9 meses hasta 18 años. Con menos de un año 3 pacientes (10%); de 1 a 5 años, 13 pacientes (43.5%); de 5 a 10 años, 10 pacientes (33.5%) y de más de 10 años, 4 pacientes (13%). (Cuadro 9).

12) El 87.0 % de los pacientes no referían síntomas, de los 4 pacientes (13%) que referían síntomas, 3 se quejaban de prurito y uno de sensación de quemadura. Estos síntomas sin relación al hallazgo de Demodex f.

13) Por lo que respecta al tratamiento anterior, 28 pacientes (93.3%) habían usado sustancias oleosas; 25 pacientes, queratolíticos y antiseborreicos (83.3%); esteroides tópicos en 16 pacientes (53.3%); ciclinas (tetraciclina o minociclina) en 12 pacientes (40%); remedios caseros 9 - pacientes (30%); vitaminas, cloroquinas, antihistaminicos orales y penicilina en 7 pacientes (23.3%); neomicina, - antinicotínicos, 5-FU en 7 pacientes (23.3%); protectores solares en 6 pacientes (20%); vacunas en un paciente (3.3%); no especificados en 3 pacientes (10%). Solamente un paciente no había recibido ninguna forma de tratamiento anteriormente. (Cuadro 10).

14) En los 16 pacientes que tenían el antecedente de uso de esteroides, la clasificación del estado clínico inicial (Kligman) fue: del grado I y II, 8 pacientes y del grado III y IV, 8 pacientes; mientras que los que no tenían éste antecedente, hubo 12 pacientes con grado I y II y solamente 3 pacientes con grado III. (Grafica 6)

Los dos pacientes con forma extrafacial tenían el antecedente de uso de esteroides.

De los mismos 16 pacientes sólo en 3 se encontraron infestados por Demodex f.

15) Se encontraron lesiones oftalmológicas en 25 pacientes (83.3%). Blefaritis en 13 pacientes (52%), vasculariza--ción de la conjuntiva en forma de "arcada" en 11 pacientes (44%), conjuntivitis en 5 pacientes (20%), queratitis en 3 pacientes (12%), lagrimea defectuosa (detectada por pérdida de la tensión superficial) en 3 pacientes (12%),

queratoconjuntivitis en un paciente (4%), depósitos retro queráticos en un paciente (4%) y en un paciente cicatriz corneal deprimida (4%). (Cuadro 11, grafica 7).

- 16) Los síntomas oftalmológicos fueron sensación de cuerpo - extraño, fotofobia, legaña y enrojecimiento. En una paciente dolor intenso cuando tuvo compromiso de la córnea en forma importante.
- 17) La mejoría obtenida en los pacientes que recibieron metro nidazol fue estadísticamente significativa ($P=0.01$) con respecto a las lesiones acneiformes (pápulas y pústulas) en comparación a los pacientes que recibieron placebo.

En las primeras 3 semanas se alcanzó una mejoría en el 84%, a las 6 semanas en el 100%, calificandose como mejoría moderada o muy mejorados. A las 12 semanas se observa un leve descenso en la gráfica, debido a que un paciente se suspendió el medicamento por presentar intolerancia, sin embargo, en el resto, 3 pacientes (21.4%) referían mejoría moderada y 10 muy mejorados (71.4%), opinión que - coincidía desde nuestro punto de vista.

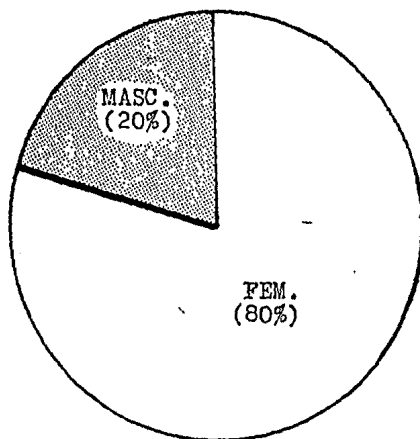
En la intensidad del eritema se observó una disminución, pero sin significancia estadística al compararlo - con el placebo.

No se observó ningún cambio en las telangiectasias ni en el rinofima (Grafica 8).

DISTRIBUCION POR SEXO.

SEXO	No.	%
FEMENINO	6	20
MASCULINO	24	80
TOTAL	30	100

CUADRO 3



GRAFICA 1

DISTRIBUCION POR SEXO Y EDAD.

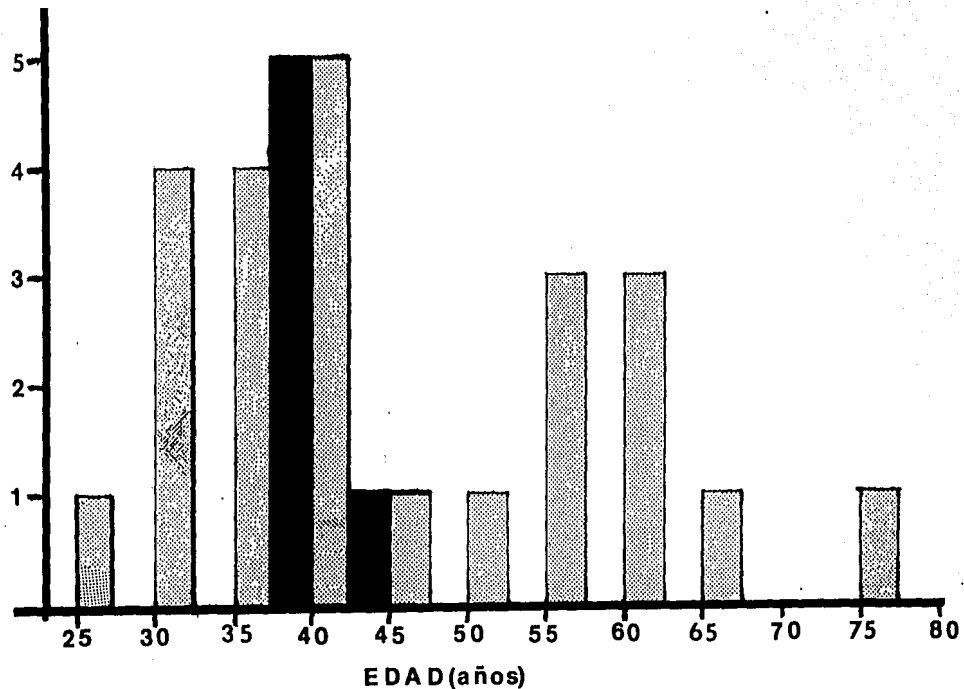
SEXO EDAD	MASC.	FEM.	TOTAL	%
	25 a 29 años	0	1	1
30 a 34 "	0	4	4	13.5
35 a 39 "	5	4	9	30.0
40 a 44 "	1	5	6	20.0
45 a 49 "	0	1	1	3.3
50 a 54 "	0	1	1	3.3
55 a 59 "	0	3	3	10.0
60 a 64 "	0	3	3	10.0
65 a 69 "	0	1	1	3.3
70 a 74 "	0	0	0	0.0
75 a 79 "	0	1	1	3.3
TOTAL	6	24	30	100.0

CUADRO 4

DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO

(87)

No.
CASOS



GRAFICA 2

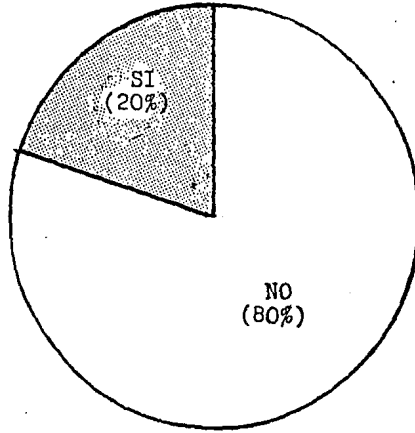


FEMENINO



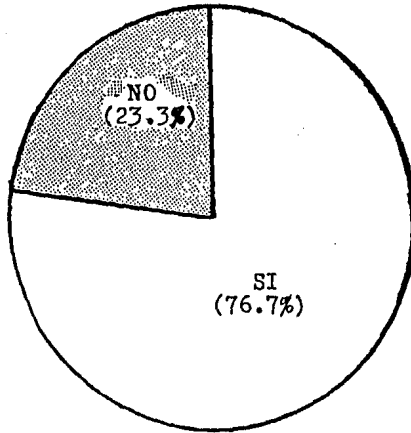
MASCULINO

ANTECEDENTE DE ACNE VULGAR.



GRAFICA 3

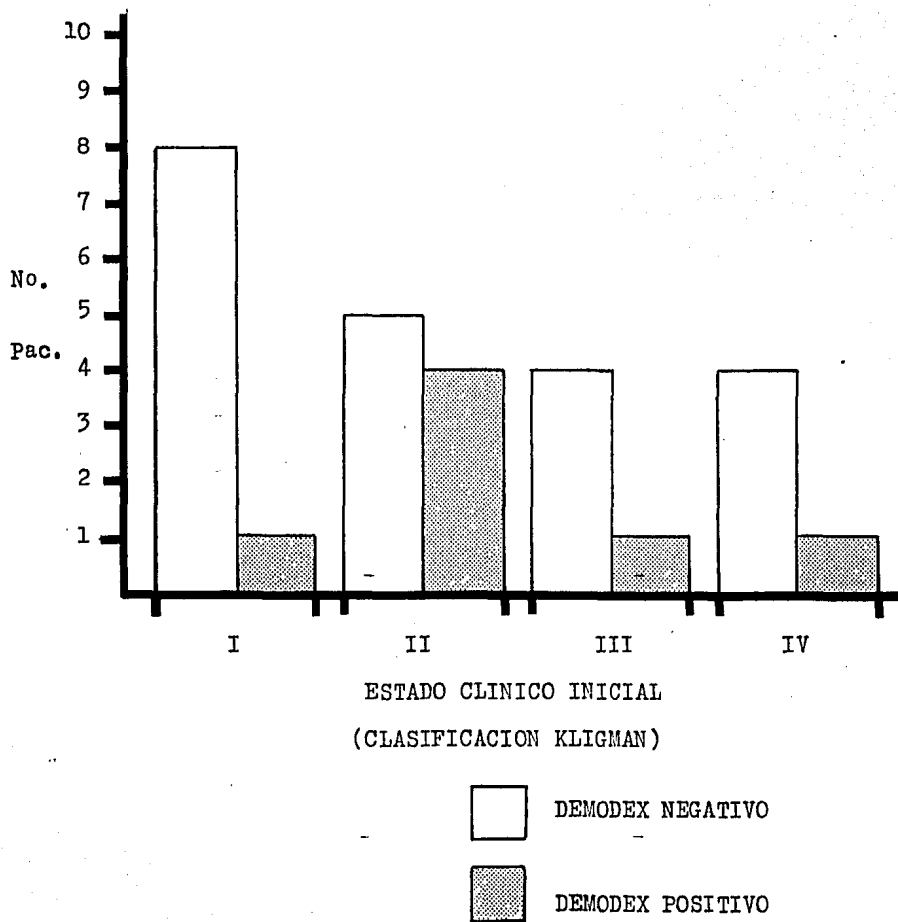
SEBORREA ASOCIADA.



GRAFICA 4

GRAFICA 5

HALLAZGO DE DEMODEX F. (>4 / fol.) Y SU
RELACION AL ESTADO CLINICO INICIAL.



ENFERMEDADES ASOCIADAS.

	No.	%
ENDOCRINOLOGICAS	10	33.3
CARDIOVASCULARES	10	33.3
DERMATOLOGICAS	7	23.3
GASTROINTESTINALES	4	13.3
PULMONARES	1	3.3
NERVIOSAS	1	3.3
NINGUNA	6	20.0

CUADRO 5

FACTORES DE EXACERBACION.

	MASC.	FEM.	TOTAL	%
EXPOSICION AL SOL	5	20	25	83.3
CALOR	0	5	5	16.6
PROBLEMAS EMOCIONALES	0	4	4	13.3
MENSTRUACION	0	4	4	13.3
BEBIDAS ALCOHOLICAS	2	1	3	10.0
COMIDAS CONDIMENTADAS	1	2	3	10.0
SUBS. TOPICAS	1	1	2	6.6
NINGUNO	1	2	3	10.0

CUADRO 6

TOPOGRAFIA.

REGION ANATOMICA	No.	%
NARIZ	30	100.0
REG. MALAR	25	83.3
MEJILLAS	24	80.0
FRENTE	20	66.6
MENTON	17	56.6
SIENES	3	10.0
CUELLO (cara ant.)	2	6.6
TORAX (escote)	2	6.6

CUADRO 7

TOPOGRAFIA

AREAS AFECTADAS EN CARA (porcentaje)

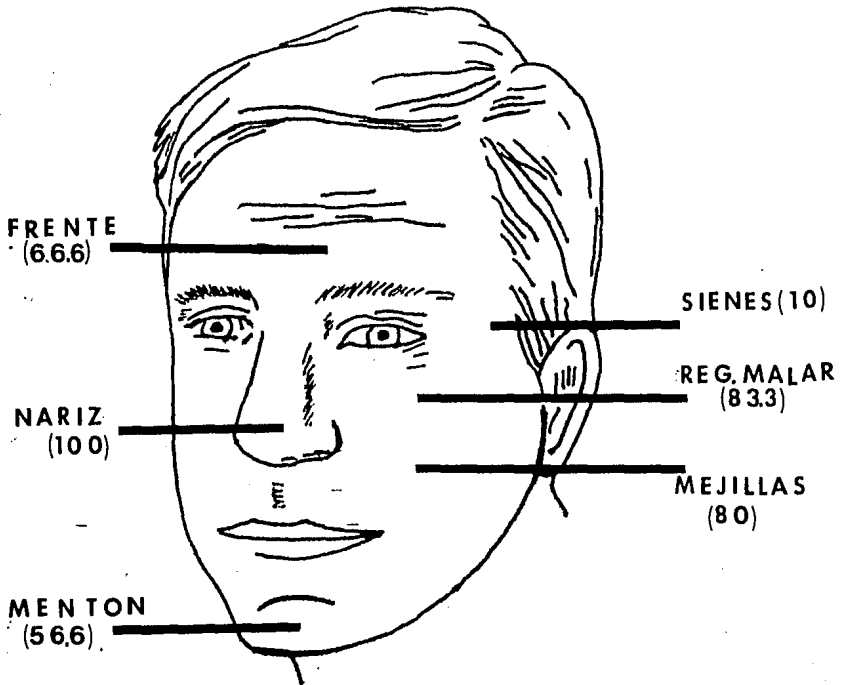


FIGURA 1

FORMAS CLINICAS.

	MASC.	FEM.	TOTAL	%
ERITEMATO- TELANGIECTASICA	0	2	2	6.6
ACNEIFORME	6	22*	28	93.4
TOTAL	6	24	30	100.0

* 3 casos asociados a rinofima.

CUADRO 8

TIEMPO DE EVOLUCION.

	No.	%
<1 año	3	10.0
1 a 5 años	13	43.5
5 a 10 años	10	33.5
>10 años	4	13.0
TOTAL	30	100.0

CUADRO 9

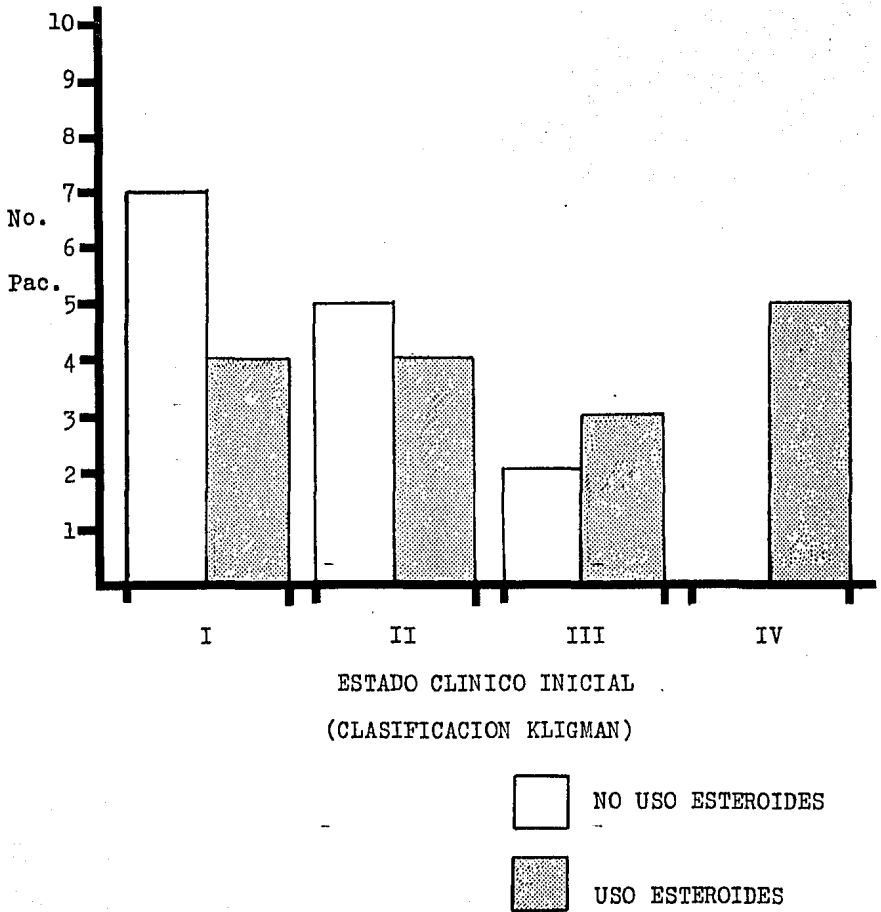
TRATAMIENTO ANTERIOR

	No.	%
SUBS. OLEOSAS	28	93.3
ANTISEBORREICOS, QUERATOLITICOS	25	83.3
ESTEROIDES TOPICOS	16	53.3
CICLINAS (TETRA, MINO)	12	40.0
REMEDIOS CASEROS	9	30.0
VIT., CLOROQUINAS, ANTIHISTAMI NICOS SIST. Y PENICILINA	7	23.3
NEOMICINA, ANTIMICOTICOS, 5-FU	7	23.3
PROTECTORES SOLARES	6	20.0
VACUNAS	1	3.3
NO ESPECIFICADOS	3	10.0
NINGUNO	1	3.3

CUADRO 10

GRAFICA 6

RELACION ENTRE EL USO DE ESTEROIDES Y EL
ESTADO CLINICO INICIAL.



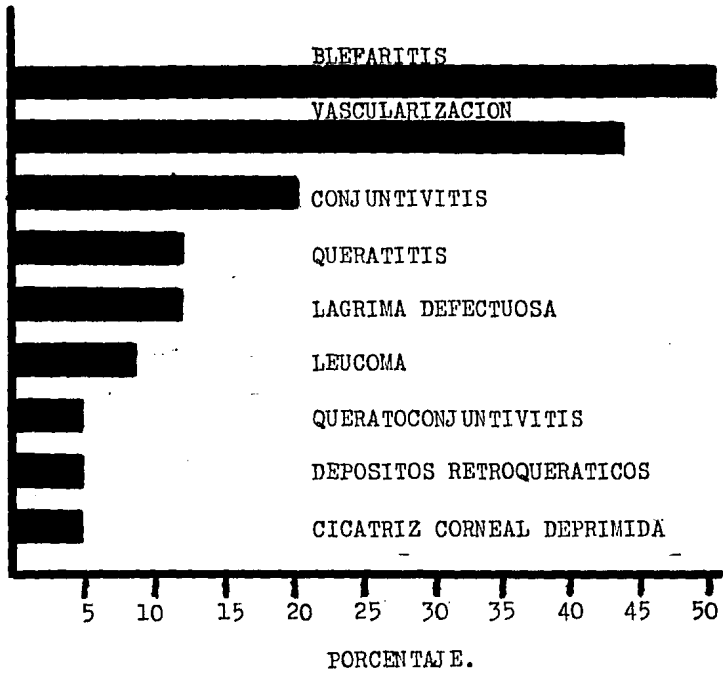
LESIONES OFTALMOLOGICAS (83.3%).

LESIONES	No.	%
BLEFARITIS	13	52
VASCULARIZACION	11	44
CONJUNTIVITIS	5	20
QUERATITIS	3	12
LAGRIMA DEFECTUOSA	3	12
LEUCOMA	2	8
QUERATOCONJUNTIVITIS	1	4
DEPOSITOS RETROQUERATICOS	1	4
CICATRIZ CORNEAL	1	4
TOTAL	25	100

CUADRO 11

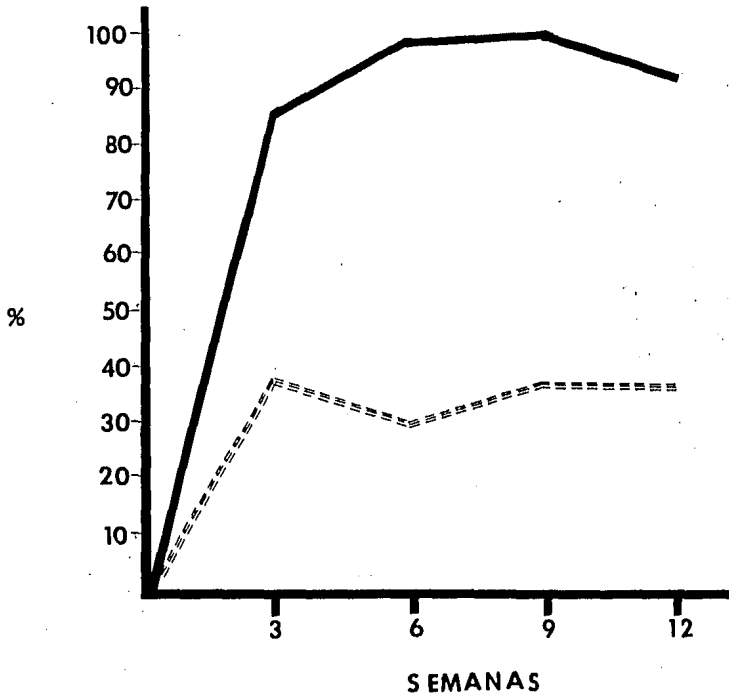
GRAFICA 7

LESIONES OFTALMOLOGICAS (25 CASOS)



GRAFICA 8

MEJORIA CLINICA



— placebo

— metronidazol

P = 0.01

CORRELACION CLINICO-PATOLOGICA.

En todos los pacientes se realizó biopsia en huso de -- 1 x .5 cm., abarcando hasta tejido celular subcutáneo. En la mayoría de los casos fueron tomadas de mejillas, otras de -- frente y mentón. Intentando tomar siempre una lesión levantada sobre una zona eritematosa.

No hay un cuadro histológico específico de la rosácea, únicamente hay imágenes compatibles con el diagnóstico, en -- base a ésta compatibilidad se hizo la presente correlación.

Se procesaron para el estudio histológico únicamente 27 biopsias, las otras 3 no pudieron realizarse por problemas -- técnicos.

TABLA I

DIAGNOSTICO HISTOLOGICO EN LOS 27 CASOS.

	No.	%
Compatible	24	88.8
Demodecidosis	2	7.5
Proceso linfocitario inesp.	1	3.7

Como se ve en la Tabla I, el diagnóstico histológico -- mostró compatibilidad en la mayoría de los casos. La demodecidosis fue por la presencia de numerosos Demodex intrafoli- culares, infiltrado perifolicular de linfocitos sin vasodila- tación.

CUADRO II

HALLAZGOS HISTOLOGICOS MAS FRECUENTES

Epidermis

Hiperqueratosis orto y paraqueratósica	17	62.9
Tapones córneos	14	51.8
Acantosis	9	33.3
Demodex intrafoliular	9	33.3
Atrofia en areas	8	29.6
Exositosis folicular de PMN	4	14.8
Microabscesos intrafoliulares de PMN	2	7.4
Celulas disqueratósicas aisladas	1	3.7
Espongiosis	1	3.7

Dermis

Infiltrado perianexial	23	85.1
Infiltrado perivascular	20	74.0
Capilares dilatados	20	74.0
Infiltrado crónico	18	66.6
Fibrosis	11	40.7
Infiltrado granulomatoso	9	33.3
Eosinófilos en el infiltrado	8	29.8
Degeneración basófila de la colágena	7	25.9
Edema	6	22.2
Glandulas sebáceas hipertroficas	6	22.2
Capilares congestionados	5	18.5
Microabscesos	3	11.1
Eritrocitos extravasados	1	3.7
Necrosis	1	3.7

TABLA II

DIAGNOSTICO HISTOLOGICO EN LOS 2 CASOS
ERITEMATOTELANGIECTASICOS.

	No.	%
Demodecidosis	1	3.7
Compatible	1	3.7

TABLA III

DIAGNOSTICO HISTOLOGICO EN LOS 25 CASOS
ACNEIFORMES.

	No.	%
Granulomatosa	9	33.3
Foliculitis	7	25.9
Compatible	4	14.8
Telangiectásica	3	11.1
Demodecidosis	1	3.7
Infil. linfocitario inesp.	1	3.7

De los 9 casos con imagen granulomatosa, en tres de ---ellos se encontró Demodex en el conducto folicular y en uno había un microabsceso en dermis y en el centro se apreciaron fragmentos que probablemente correspondían a Demodex f.

Además del microabsceso anterior, hubo otros dos casos en los que se observaron, pero sin ningún agente identificable.

De los 7 casos con alteración del folículo piloso, en sólo dos casos se observó abscesos intrafoliculares, y en uno de ellos destrucción del folículo por el infiltrado.

A pesar de que en los casos clínicos de rosácea acnei-forme se trató de tomar lesiones levantadas, hubo 3 casos en los cuales la imagen fue compatible con la forma telangiectásica. Estos levantamientos entonces son posiblemente secundarios al edema de dermis encontrado, más que a un infiltrado celular.

De los 9 casos en los que se encontró Demodex f. en folículo, en sólo dos el diagnóstico histológico fue de demodicidosis, en el resto su presencia aparentemente no producía una mayor respuesta inflamatoria. Hubo correlación entre el hallazgo de Demodex en la biopsia de superficie con cianocri-lato como lo muestra la Tabla IV.

TABLA IV
CORRELACION ENTRE EL HALLAZGO DE DEMODEX F.
EN LA BIOPSIA DE SUPERFICIE Y EN HISTOLOGIA.

	No. positivos.
Biopsia de superficie	7
Histología	6

En 4 de los 8 pacientes con eosinófilos en el infiltrado, tenían el antecedente de uso de esteroides tópicos y en el resto se encontró el antecedente de aplicación de substan

cias tópicas contactantes, sin embargo no hubo datos de dermatitis por contacto. Así mismo de los 8 pacientes con atrofia de epidermis en áreas, 4 de ellos tenían el antecedente de uso de esteroides tópicos.

CORRELACION INMUNO-PATOLOGICA.

En 22 pacientes se realizó el estudio de inmunofluorescencia directa, incubando con anti-IgG únicamente. Fue negativa en 14 pacientes lo que representa el 63.5%. En los 8 casos en que se encontró positiva, lo que se observó fue una banda en unión dermoepidérmica, discontinua, de aspecto granuloso y con una intensidad de + a ++.

No se observó correlación entre la presencia de la banda y la severidad del cuadro clínico o el tipo histológico.



CASO 1

Nombre: N.R.B.

Sexo: masculino

Edad: 39 años

Ocupación: Procesador de datos

Topografía: Dermatitis localizada a cabeza, de la que afecta cara, y de ésta la región malar izquierda. Unilateral.

Morfología: Dermatitis constituida por eritema, telangiectasias (escasas), pápulas y pústulas, formando una placa circular, con límites mal definidos.

Evolución: 3 años

Diagnóstico clínico: Rosácea acneiforme en placa única.

Búsqueda de Demodex f.: negativa

Inmunofluorescencia directa: no se encontró fluorescencia es
pecífica.

Diagnóstico histológico: P-356-84

Compatible con rosácea.



Tratamiento: Metronidazol 500 mg diarios, oral. Medidas higie
nico-dietéticas y de protección solar complementarias.





CASO 2

Nombre: A.G.A.

Sexo: femenino

Edad: 60 años

Ocupación: Enfermera

Topografía: Dermatitis localizada a cabeza, de la que afecta cara, y de ésta frente, nariz, regiones malares y mentón. Bi lateral con tendencia a la simetría.

Morfología: Dermatitis constituida por telangiectasias, pápulas y pústulas pequeñas, todo esto sobre un fondo eritematoso.

Evolución: 3 años

Diagnóstico clínico: Rosácea tipo acneiforme

Búsqueda de Demodex f.: solamente dos en un folículo.

Inmunofluorescencia directa: no se encontró fluorescencia específica.

Diagnóstico histológico: P-731-14

Compatible con rosácea tipo telangiectásico



Oftalmología: Mala lágrima. Vascularización de conjuntiva en forma de "arcaña" que invade córnea.

Tratamiento: Metronidazol oral 500 mg diarios por 3 meses.

Medidas higiénico-dietéticas y de protección solar complementarias.





CASO 3

Nombre: D.R.T.

Sexo: femenino

Edad: 62 años

Ocupación: Empleada federal

Topografía: Dermatitis diseminada afectando cabeza y cuello.

De cabeza afecta cara y de ésta frente, nariz, mejillas, regiones malares y mentón. De cuello afecta la cara anterior. Bilateral con tendencia a la simetría.

Morfología: Dermatitis constituida por telangiectasias, pápulas y pústulas sobre una base eritematosa.

Evolución: 26 años

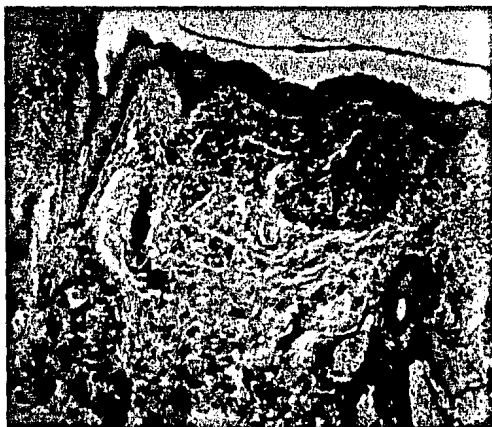
Diagnóstico clínico: rosácea tipo acneiforme

Búsqueda de Demodex f.: negativa.

Inmunofluorescencia directa: no se encontró fluorescencia específica.

Diagnóstico histológico: 1-711-84

Compatible con rosácea. Foliculitis.



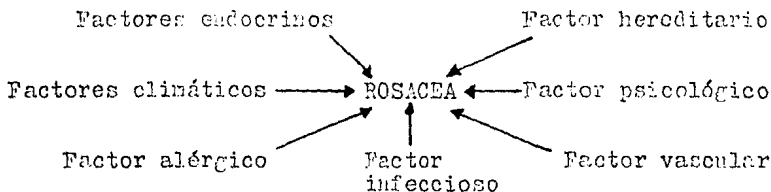
Oftalmología: Blefaritis

Tratamiento: Metronidazol oral 500 mg diariamente por 3 meses. Medidas higiénico-dietéticas y de protección solar complementarias.



CONCLUSIONES Y COMENTARIOS.

La rosácea es una enfermedad crónica caracterizada por un componente vascular y otro acneiforme, cuya etiología permanece desconocida, pero que probablemente no se deba a un factor sino a la suma de varios en individuos que tienen predisposición. Queda aún la duda del mecanismo patogénico.



Su incidencia es variable de 0.5 a 1% en países donde la gente tiene piel muy blanca (Europa). En México autores anteriores le dan una frecuencia de 0.3 a 0.5%. En el Centro Pascua en el año de 1983, de 46,499 consultas de primera vez hubo 79 casos, lo que representa una incidencia de 0.10%. A pesar de no ser tan frecuente la importancia de la rosácea radica en lo problemático de su tratamiento que frecuentemente hacen caer al paciente y al médico en desesperación y frustración.

Encontramos al igual que todos los autores mayor frecuencia en el sexo femenino, con una proporción de 4:1. Predominando la edad entre los 30 y 45 años. Al contrario de lo referido por MacKenna, Ruíz-Maldonado y Aceves-Ortega no se encontraron casos en hombres de menos de 30 años ni más de 50, pero sí hubo casos en mujeres de más de 50 años.

Hubo una asociación frecuente con piel seborreica, pero sin relación con la severidad del cuadro o con la aparición más temprana como lo ha referido Rook y Cawley-Curtis. Parece entonces que la piel seborreica así como el antecedente de acné no tienen ninguna relación con la rosácea.

Ayres fue el primero que empezó a referirse al Demodex f. como causa de rosácea. En general se acepta que el 70% de todos los individuos tienen infestación por Demodex, sin embargo Dominguez-Hojyo consideró que más de 4 por folículo, o la mayoría de los folículos con Demodex podrían tener un papel en la etiología. Según nuestros resultados no puede -- considerarse como un factor etiológico, sin embargo, no puede descartarse como una posible complicación en el curso de la enfermedad, sobre todo en pacientes que han usado esteroides como ha sido referido por Rook y en México por Gutiérrez V. En el presente estudio no fue posible corroborar la asociación entre el uso de esteroides y la infestación por Demodex.

La disminución o desaparición del Demodex f. en los 4 de los 7 pacientes en quienes se encontraron, parece ser por un efecto mecánico debido al uso más frecuente del agua y jabón.

No se encontró ninguna enfermedad asociada con diferencia significativa al resto de la población para el mismo grupo de edad. Lo cual no apoya la idea de que sea una enfermedad multisistémica, que han expresado antes autores como Tan y Cunliffe entre otros.

Por lo que respecta al resto de los factores invocados como posible etiología de la rosácea, definitivamente deben

tomarse en cuenta, si no como etiología, si como factores que pueden exacerbar las manifestaciones cutáneas y oculares, entre estos principalmente la exposición al sol o fuentes de calor, alteraciones psicológicas, menstruación, ingestión de bebidas alcohólicas y comidas condimentadas o picantes.

Por lo que respecta a la histología, definitivamente no hay un cuadro histológico característico de rosácea, sino únicamente imágenes compatibles. No se encontró relación entre la severidad clínica con alguna imagen histológica en especial.

Clinicamente no se trató de hacer diferenciación entre pápula y nódulo, lo cual parece difícil ya que no difieren en tamaño ni apariencia y los pacientes no tienen idea clara del tiempo de evolución de sus lesiones. No queda claro si la formación de granuloma es un paso progresivo del infiltrado crónico, ya que se encontraron imágenes histológicas de granuloma bien formado y de granuloma incipiente como si fuera una lesión temprana. Sin embargo, no se puede asegurar nada, debido a que no se tomaron biopsias seriadas, por la misma razón no fue posible corroborar el efecto del metronidazol sobre estas lesiones desde el punto de vista histológico.

El estudio histológico no es necesario hacerlo, ya que las lesiones inflamatorias responden al tratamiento independientemente del tipo de infiltrado de que esten compuestas, y la histología de las alteraciones vasculares es ya conocida. Además, a pesar de que esteticamente la biopsia en huso es aceptable, en algunos casos puede dar lugar a una cicatriz

hipertrófica.

Los hallazgos de inmunofluorescencia no fueron específicos, al igual que Jablonska y cols. y otros autores pensamos que el encontrar una banda de inmunofluorescencia en la unión dermoepitelial, no es indicio de una posible patogenia inmunológica, sino solamente un hallazgo coincidental, el cual debe tenerse en cuenta para evitar confusiones en su interpretación.

A pesar de los múltiples trabajos donde refieren que la rosácea extrafacial es excepcional, en el presente estudio esta forma correspondió al 6.6% de los casos, lo cual indica que no es tan rara y debe tenerse en mente.

No se pudo demostrar la asociación entre el uso de esteroides tópicos y la mayor severidad de la enfermedad, probablemente por el número tan pequeño de pacientes. Sin embargo, se observó que en ninguno de los pacientes con el antecedente de uso de esteroides y que recibieron tratamiento con metronidazol, presentaron rebote, lo que probablemente se debe a las propiedades inmunoregulatoras y antiinflamatorias que se le atribuyen.

La asociación de alteraciones oculares es significativa generalmente son blefaritis, vascularización de la conjuntiva y conjuntivitis. La queratitis se encontró en el 12%, no tan frecuente como Borrie, pero más que lo encontrado por Thygeson o por Goldsmith. Estas anomalías oftalmológicas deben ser manejadas por el especialista, ya que en ocasiones pueden ser tan severas que comprometan la visión en forma permanente.

Al igual que en estudios anteriores se encontró que el

metronidazol es un medicamento útil para la rosácea, principalmente en las formas acneiformes, ya que no se observó una respuesta significativamente diferente en las formas eritema telangiectásicas ni en el rinofima.

La efectividad del metronidazol es comparable a las tetraciclinas, pero tienen la desventaja de ser aparentemente inefectivas contra la queratitis rosácea. Sus efectos secundarios son mínimos y con poca frecuencia es necesario la suspensión. Aparentemente la única ventaja es que en un momento dado puede ser administrada durante el embarazo, ya que la posibilidad de que alargara el período de recaída no parece ser cierto, nuestros pacientes tuvieron un 33% de recaída -- dentro del primer mes de suspensión del tratamiento.

Además del medicamento oral deben hacerse indicaciones a los pacientes como son: el aseo de cara con agua y jabón suave, evitar aplicación de sustancias oleosas y evitar los factores de exacerbación como son exposición solar, bebidas alcohólicas, comidas condimentadas, etc. El uso de antiseborreicos o queratolíticos suaves ayuda, sobre todo en aquellos pacientes con piel seborreica asociada.

Para las formas eritematosas sólo son necesarias las medidas generales; para el manejo de las telangiectasias la -- elección es la electrofulguración y para el rinofima el rasu rado quirúrgico.

Quedan definitivamente muchas dudas de esta enfermedad, posiblemente en el futuro otros estudios nos lleven al conocimiento exacto de la patogenia y por lo tanto al tratamiento específico.

BIBLIOGRAFIA.

- 1) ABELL E.; BLACK M.M. AND MARKS R.: Immunoglobulin and complement deposits in the skin in inflammatory facial dermatosis - an immunofluorescence study. Br. J. Dermatol. 91: 281-86, 1974
- 2) ACEVES-ORTEGA RAUL: Rosácea, estudio general. Memorias -- del IV Congreso Mexicano de Dermatología 1968, pag 295-311
- 3) ALBOW H.: Electrosurgical treatment of Rhinophyma. J. Dermatol. Surg. 2(3): 189-91, 1976
- 4) ARON-BPUNETIERE R.: La Rosacée du visage. Diagnostic, physiopathologie et traitement. Press. Méd. 66: 1151, 1958
- 5) AVRIL M.F.: Acné rosacée. Dermatologie du Practicien 2: - 49-53, 1981
- 6) AYLESWORTH R.; CORWIN VANCE J.: Demodex folliculorum and Demodex brevis in cutaneous biopsies. J. Am. Acad. Dermatol. 7: 583-89, 1982.
- 7) AYRES S. AND ANDERSON M.P.: Demodex folliculorum its role in the etiology of acne rosacea. Arch. Dermo. Syph. 25: - 89-91, 1932.
- 8) AYRES S. AND AYRES S. III: Demodectic eruptions (Demodecidosis) in the human. Arch. Dermatol. 83: 816-27, 1961.
- 9) AYRES S. AND MIHAN R.: Rosacea-like demodecidosis involving the eyelids. Arch. Dermatol. 95: 63-6, 1967.
- 10) BAART DE LA FAILLE-KUYPER E.H.; VAN DER MEER J.B. AND -- BAART DE LA FAILLE H.: An immunohistochemical study of the skin of healthy individuals. Acta Dermatovener.(Stoc

- kolm) 54: 271-74, 1974.
- 11) BARDACH H.G.; RAFF M. AND POITSCHKEK C.: Nosologische Stellung der demodocidosis beim menschen. Hautarzt 32(10): 512-18, 1981.
 - 12) BEARD C. MARY ET AL.: Lack of evidence for cancer due to use of metronidazole. N. Engl. J. Med. 301: 519-22, 1979.
 - 13) BEERMAN H.: A re-evaluation of the rosacea complex. Am. J. Med. Sci. 232: 458-73, 1956.
 - 14) BEERMAN H. AND STOKES J.H.: Rosacea complex and Demodex folliculorum. Arch. Dermo. Syph. 29: 874-84, 1934.
 - 15) BERNSTEIN J.E.: Rosacea flushing. Int. J. Dermatol. 21: 24, 1982.
 - 16) BERNSTEIN J.E. AND SOLTANI K.: Alcohol-induced rosacea flushing blocked by naloxona. Br. J. Dermatol. 107:59-62 1982.
 - 17) BESNIER E.: Acné rosée hipertrophique du front en Le musée de L'Hopital Saint-Louis de Besnier E.; Fournier A.; Tenneson; Hallopeau; Du Castel et Feulard H. Rueff Et Cie, Editeurs. Paris Pl. IV pag. 35-41.
 - 18) BLOM I. AND HORN MARK A.M.: Topical treatment with sulfur 10 per cent for rosacea. Acta Dermatovener. (Stockolm) 64(4): 358-9, 1984.
 - 19) BORRIE P.: Rosacea with special reference to its ocular manifestations. Br. J. Dermatol. 53: 458-63, 1953.
 - 20) BORRIE P.: The state of the blood vessels of the face in rosacea. Br. J. Dermatol. 67: 5-8, 1955.

- 21) BORRIE P.: The state of the blood vessels of the face in rosacea. Br. J. Dermatol. 67: 73-5, 1955.
- 22) BRAUN-FALCO O. UND KORTING H.CH.: Metronidazoltherapie - der Rosazea Medikament und Indikation. Der Hautarzt 34: 261-65, 1983.
- 23) BREHM G. AND EHRLY A.: Studies on fat metabolism in rosacea. Arch. Klin. u Exper. Dermatol. 233: 303-8, 1968.
- 24) BRODTHAGEN H.: Mepacrina and chloroquine in the treatment of rosacea. Br. J. Dermatol. 67: 421-25, 1955.
- 25) BURTON J.L.; PYE R.J.; GAY M. AND SHUSTER S.: The sebum excretion rate in rosacea. Br. J. Dermatol. 92: 541-43, 1975.
- 26) CATCHPOOL J.F.: Metronidazol en Meyers F.H.; Jawetz E. - y Galfien A.: Manual de Farmacología clínica. Ed. Manual Moderno S.A. México 1975, pag. 689-90.
- 27) CAZENAVE ALPHEE: Lecons sur les maladies de la peau. -- Labé, Editeur Libraire de la Faculté de Médecine de Paris Paris 1958, pag. 125-6.
- 28) Conferencia Internacional sobre amibiasis. Farmacología del metronidazol y derivados. Actualidades médicas VII - (6): 34, 1976.
- 29) CORDERO A. Y WASCOFF A.: Estudio del sistema digestivo - en rosácea. Med. Cut. I.L.A. 3: 141-45, 1968.
- 30) CORY C.C.; WENDY H.; BURTON J.L. AND SHUSTER S.: Meibomian gland secretion in the red eyes of rosacea. Br. J. Dermatol. 89: 25-7, 1973.
- 31) COTTERILL J.A.: Perioral dermatitis. Br. J. Dermatol. 101:

259-61, 1979.

- 32) CRIVELLO E.: A rosacea-like eruption induced by Tigason
Acta Dermatovener. 62(5): 450-2, 1982.
- 33) DEGOS R.: Dermatologie. Flammarion Médecine-sciences. --
Paris 1981, vol. 1, pag. 494-95g.
- 34) DE PANFILIS G.; MANARA G.C.; ZAMPETTI M. ET AL.: Studio
immunocitochimico ed istochimico sull'infiltrato cellula
re della rosacea. G. Ital. Dermatol. venereol. 116(3): -
49-53, 1981.
- 35) DESAUX A. ET BOUTELIER A.: Manual pratique de Dermatolo
gie. Masson et C^{ie} Editeurs. Paris 1932 tomo II, pag. -
684-5.
- 36) DOGGART J.H.: Dermo-ophthalmology. The Lancet 272: 1003-6
1957.
- 37) DOMONKOS A.N.: Andrews. Tratado de Dermatología. Salvat
Editores S.A. Segunda Edición 1975, pag. 287-90.
- 38) DORING H.F. UND ILGNER M.: Externtherapie der Rosazea --
mit Imidazolderivaten. Local treatment of rosacea with
Imidazole Derivatives. Z. Hautkr. 58(3): 141-55, 1983.
- 39) DUKE-ELDER S.: Diseases of the outer eye conjunctiva. In
sistem of Ophthalmology. St. Louis C.U. Mosby 1965, vol.
8, pag. 537.
- 40) DUPERRAT B.: Précis de Dermatologie. Masson et C^{ie} Edi
teurs. Paris 1959, pag. 904-6.
- 41) ERICH J.B.: Surgical treatment of Rhinophyma. Proc. Mayo
Clin. 36: 113, 1961.
- 42) FRIEDMAN G.D.: Cancer after metronidazole (letter). N.
Eng. J. Med. 302(9): 519, 1980.

- 43) FRY L. AND SWANN J.C.: Gastrocamera studies in rosacea. Br. J. Dermatol. 80: 737-39, 1968.
- 44) GAJEWSKA M.: Rosacea of common male baldness. Br. J. Dermatol. 93: 63-6, 1975.
- 45) GAY PRIETO J.: Dermatología. Editorial Científico-médica 1971, Barcelona pag. 939-41.
- 46) GOLDMAN L.: Diphenyl thiourea derivative in the therapy of rosacea. Arch. Dermatol. 80: 170-77, 1968.
- 47) GOLDMAN P.: Metronidazole. N. Eng. J. Med. 303(2): 1212-18, 1980.
- 48) GOLDSMITH A.J.B.: The ocular manifestations of rosacea. Br. J. Dermatol. 65: 448-57, 1953.
- 49) GROSSHANS E.; DUNGLER T.; KIEN T.T. AND KREMER M.: Demodex folliculorum und rosazea; experimentalle und immunologische studien. Z. Hautkr. 55(18): 1211-18, 1980.
- 50) GROSSHANS E.M.; KREMER M. AND MALEVILLE J.: Demodex folliculorum and histogenesis of granulomatous rosacea. Hautarzt 25: 166-77, 1974.
- 51) GROVE D.I.; MAHMOUD A.A.F. AND WARREN K.S.: Suppression of cell-mediated immunity by metronidazole. Int. Archs. Allergy appl. Immun. 54: 422-27, 1977.
- 52) GRUPPER CH.; CARDINNE A.M. AND AURAM A.: Trichophytie - rosaceiforme. Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 82(4): 341-2, - 1975.
- 53) GUILHOU J.J.; GUILHOU E.; MALBOS S. AND MEYNADIER J.: - Traitment de la rosacée par le metronidazole. Ann. Dermatol. venereol.(Paris) 106: 127-9, 1979.

- 54) GUTIERREZ VIDRIO R.M.: La dermatitis perioral. Tesis de Postgrado. Centro Dermatológico Pascua. México 1977.
- 55) GUTIERREZ VIDRIO R.M.: Comunicación personal.
- 56) HERMANS E.H.: Dermato-venereologia. CUM indice alphabetico. L. Stafleu & Zoon Leiden 1963, pag. 139.
- 57) HOIYO TOMOKA M.T. Y DOMINGUEZ S.: Demodécidosis y dermatitis rosaceiforme. Med. Cut. I.L.A. IV(2): 83-90, 1976.
- 58) JABLONSKA S.; CHORZELSKI T. AND MACIEJOWSKA E.: The scope and limitations of the immunofluorescence method in the diagnosis of lupus erythematosus. Br. J. Dermatol. 83: 242-47, 1970.
- 59) JENKINS M.S.; BROWN S.I.; LEMPERT S.L. AND WEINBERG R.J.: Ocular rosacea. Am. J. Ophthalmol. 8: 618-22, 1979.
- 60) KARGE H.J. AND KONZ B.: Surgical methods in the treatment of rinophyma. J. Derm. Surg. 1: 31-2, 1975.
- 61) KIKUCHI I.; SAITA B. AND INONE S.: Haber's Syndrome. Arch. Dermatol. 117: 321-4, 1981.
- 62) KNIGHT A.G. AND VICKERS C.F.H.: A follow-up of tetracycline-treated rosacea with special reference to rosacea-keratitis. Br. J. Dermatol. 93: 577-80, 1975.
- 63) KOBLENZER C.S.: Psychosomatic concepts in Dermatology. - Arch. Dermatol. 119: 501-11, 1983.
- 64) KORTING GUNTER W.: Dermatología oftalmológica. Editorial Científico-médica 1972, Barcelona. pag. 189-90.
- 65) LAYMON C.W.: Lupoid rosacea. Arch. Dermo. Syph. 63(4): 409-18, 1951.
- 66) LAYMON C.W. AND SCHOCH E.P.: Micropapular tuberculid and

- rosacea. Arch. Dermo. Syph. 58: 286-300, 1948.
- 67) LEMPERT S.L.; JENKINS H.S. AND BROWN S.I.: Chalazia and rosacea. Arch. Ophthalmol. 97: 1652-3, 1979.
- 68) LEVER WALTER F.: Histopatología de la piel. Inter-Médica Buenos Aires, Argentina 1979, pag. 160-62.
- 69) LEYDEN J.J.; THEM M. AND KLIQHAN A.: Steroid rosacea. - Arch. Dermatol. 110: 619-22, 1974.
- 70) MACKENNA R.H.B.: Rosacea. The Practitioner 180: 532-42, 1958.
- 71) MANNA V.; MARKS R. AND HOLT P.: Involvement of immune mechanisms in the pathogenesis of rosacea. Br. J. Dermatol. 107(2): 203-8, 1982.
- 72) MARKS R.: Concepts in the pathogenesis of rosacea. Br. J. Dermatol. 80: 170-77, 1968.
- 73) MARKS R.: Histogenesis of the inflammatory component of rosacea. Proc. Roy. Soc. Med. 66: 742-44, 1973.
- 74) MARKS R. AND BLACK M.M.: Perioral dermatitis. A histopathological study of 26 cases. Br. J. Dermatol. 84: 242-47, 1971.
- 75) MARKS R. AND DAWBER P.R.: Skin surface biopsy: an improved technique for the examination of the horny layer. Br. J. Dermatol. 84: 117-23, 1971.
- 76) MARKS R. AND ELLIS J.: Comparative effectiveness of tetracycline and ampicillin in rosacea. A controlled trial. The Lancet 2: 1049-52, 1971.
- 77) MARKS R. ET AL.: Gastrointestinal observations in rosacea. The Lancet 1(7493): 739-42, 1967.
- 78) MARKS R. AND HARCOURT J.: Histopathology of rosacea. -

- Arch. Dermatol. 100: 683-91, 1969.
- 79) MARKS R. AND JONES E.W.: Disseminated rosacea. Br. J. --
Dermatol. 81: 16-28, 1969.
- 80) MARKS J. AND SHUSTER S.: Small-intestinal mucosal abnor-
malities in various skin diseases - fact or fancy? . -
Gut 11: 281-91, 1970.
- 81) MARMION V.J.: Tetracyclines in the treatment of rosacea
ocular. Proc. Roy. Soc. Med. 62: 11-12, 1969.
- 82) MAUSS J.: Behandlung der papulopustulösen rosacea der --
frau mit zpyroteronasetat. Hautarzt 32(2): 94-5, 1981.
- 83) MERCADAL PEYRI J.: Psicósomática en Dermatología. Med. -
Cut. I.L.A. 1: 119-26, 1967.
- 84) MICHELSON H.E.: Does the rosacea-like tuberculid exist?
Arch. Dermatol. 78: 681-88, 1958.
- 85) MILLS OTTO H. AND KLIGMAN A.M.: Topically applied erythro
mycin in rosacea (letter). Int. J. Dermatol. 112: 553-4,
1976.
- 86) MITELMAN F.; HARTLEY B. AND URSING B.: Chromosome abe--
rrations and metronidazole. The Lancet 1: 802, 1976.
- 87) MULLANAX M.G. AND KIERLAND R.P.: Granulomatous rosacea.
Arch. Dermatol. 101: 206-11, 1970.
- 88) NIELSEN P.G.: Treatment of rosacea with 1% metronidazole
cream. A double-blind study. Br. J. Dermatol. 108: 327-
32, 1983.
- 89) NIELSEN P.G.: A double-blind study of 1% metronidazole -
cream versus systemic oxytetracycline therapy for rosa--
cea. Br. J. Dermatol. 109: 63-5, 1983.
- 90) NIKOLOWSKI J. AND PLEWIG G.: Orale behandlung der rosazea

- mit 13-cis-retinsaure. Hautarzt 32(11): 575-84, 1981.
- 91) NUNZI E.; REBORA A.; HAMERLINCK F. AND COMMANE R.H.: --
Immunopathological studies on rosacea. Br. J. Dermatol.
103: 543-51, 1980.
- 92) NUTTING W.B.: Hair follicle mites (Acari;demodecidae) of
man. Int. J. Dermatol. 15: 79-98, 1976.
- 93) OBERMAYER M.E.: Psychocutaneous Medicine. Charles C. --
Thomas Publisher USA. 1957 pag. 280-87.
- 94) PANCONESI E.; COSSIDENTE A. ET. AL.: A psychosomatic --
approach to dermatologic cosmetology. Int. J. Dermatol.
22(8): 449-53, 1983.
- 95) PIETRZYKOWSKA-CHORAZAK A.; NIKODEN-KOCZYWARA E. ET AL.: -
Przegl. Dermatol. 67(1): 81-6, 1980.
- 96) PERSI A. AND REBORA A.: Metronidazole and Demodex folli-
culorum. Acta Dermatovener. 61: 182-3, 1981.
- 97) PINKUS H. AND MEHREGAN A.H.: A guide to dermatohistopa--
thology. Appleton-Century-Crofts. New York. Second Edi--
tion 1976, pag. 275.
- 98) PLEWIG G. AND KLIGMAN A.M.: Acne morphogenesis and treat
ment. Springer-Verlag. New York 1975, pag. 261.
- 99) POST CH.F. AND JUHLIN E.: Demodex folliculorum and ble--
pharitis. Arch. Dermatol. 88: 298-302, 1963.
- 100) Proceedings of the North American. Metronidazole sympo-
sium. Anaerobics infections. Scottsdale Arizona 1981. -
Sponsored by Rhone-Poulenc Pharma Inc.
- 101) PYE R.J. AND BURTON J.L.: Treatment of rosacea by metro
nidazole. The Lancet 2: 1211, 1976.
- 102) PYE R.J.; MEYRICK G. AND BURTON J.L.: Skin surface lipid

- composition in rosacea. Br. J. Dermatol. 94: 161-4, 1976
- 103) QUIROGA M.I. AND GUILLOT C.F.: Cosmética dermatológica práctica. El Ateneo, Buenos Aires Arg. 1976, Cuarta Edición pag. 112-15.
- 104) RABUT R.: Dermatoses réactionnelles des annexes de la --
peau: affections de L'appareil pelo-sébacé. Encyclopédie
Médico-chirurgicale: Dermatologie (II) Paris 1936, foll
12087, pag. 11-14.
- 105) ROBINSON T.W.E.: Demodex folliculorum and rosacea. A -
clinical and histological study. Arch. Dermatol. 92: -
542-44, 1965.
- 106) ROCKL H.; SCHROPL F. UND SCHERER M.: Rosazea mit extra-
facialer lokalisation. Der Hautarzt 8(20): 348-51, 1969
- 107) ROLLO I.M. en GOODMAN Y GILMAN: Las bases farmacológicas
de la terapéutica. Editorial Médica Panamericana. Sexta
Edición 1981, pag. 1057-9.
- 108) ROOK A.: Rosacea and rhinophyma in ROOK A.; WILKINSON D.
S. AND EBLING F.J.G.: Textbook of Dermatology. Blackwell
Scientific publications. Oxford 1972 vol II, pag 1293.
- 109) RUFELI T.; NUMCUOGLU Y.; CAJACOB A. AND BUCHNER S.: Demo-
dex folliculorum; Sur Aetiopathogenese und Therapie der
Rosazea und der perioralen Dermatitis. Dermatologica -
162: 12-26, 1981.
- 110) RUIZ-MALDONADO R.: Rosácea, algunas tendencias actuales
Dermatología Rev. Mex. 14: 420, 1970.
- 111) SAIHAN E.M. AND BURTON J.L.: A double-blind trial of me-
tronidazole versus oxytetracycline therapy for rosacea.
Br. J. Dermatol. 102(4): 443-5, 1980.

- 112) SANDERSON K.V. AND WILSON H.T.H.: Haber's Syndrome. Pa-
miliar rosacea-like eruption with intraepidermal epithe-
lioma. Br. J. Dermatol. 77: 1-8, 1965.
- 113) SALO O.P.: Systemic lupus erythematosus-like deposition
of immunoglobulin in the skin in rosacea: A clinical --
and immunofluorescent study. Ann. Clin. R. 2: 28-31, --
1970.
- 114) SARKANY I.: A method for studing the microtopography of
the skin. Br. J. Dermatol. 94: 554-59, 1962.
- 115) SATTIANO R.A.; VOZZA A. AND ROSSI A.: Dermatite rosacei
forme. Ann. It. Derm. clin. sper. 38(1): 107-10, 1984.
- 116) SAVIN J.A.; ALEXANDER S. AND MARKS R.: A rosacea-like -
eruption of children. Br. J. Dermatol. 87: 425-29, 1982.
- 117) SCHMIDT J.B.; RAKK M. AND SFONA J.: Do sexual steroids
contribute to the pathomechanism of rosacea? A study of
of strogen and androgen receptors in acne rosacea. Acta
Dermatovener. (Stockolm) 63(1): 64-5, 1983.
- 118) SNAPP R.H.: Lewandowsky's rosacea-like eruption: A cli-
nical study. J. Invest. Dermatol. 13: 175, 1949.
- 119) SNEDDON I.B.: A clinical trial of tetracycline in rosa-
cea. Br. J. Dermatol. 78: 649-52, 1966.
- 120) SNEDDON I.B.: Adverse effect of topical fluorinated cor-
ticosteroids in rosacea. Br. Med. J. 1: 671-3, 1969.
- 121) SPICKET S.G.: Aetiology of rosacea. Br. Med. J. 1: --
1625-6, 1962.
- 122) STARR P.A.: Oculocutaneous aspects of rosacea. Proc. -
Roy. Soc. Med. 62: 9-12, 1969.
- 123) STEWART Wm. D.; DANTO J.L. AND MADDIN S.: Synopsis of

- Dermatology. The C.V. Mosby Company. Second Edition --
1972, pp. 87-9.
- 124) STRAUSS J.S.: Sebaceous glands. In FITZPATRICK T.B.; -
EISEN A.Z.; WOLFF K.; FRIEDBERG I.M. AND AUSTEN K.F.:
Dermatology in general medicine. MacGraw-Hill Book --
Company. New York, Second Edition 1979, pp 454-55.
- 125) TAN S.G. AND CULLIFFE W.J.: Rosacea and migraine. Br.
Med. J. 1: 21, 1976.
- 126) TANGA K.R.; ANTONI J.A.: Clinical evaluation of metroni-
dazole as an antiinflammatory agent. Int. Surg. 60: 75-
6, 1975.
- 127) THEJSEN H.: Lokale metronidazoltherapie der rosacea und
der perioralen rosazeartigen dermatitis. Arztl. Kosme-
tol. 12(5): 351-2, 1982.
- 128) TOBIAS NORMAN : Essentials of Dermatology. J.B. Lippin-
cott Company. Fifth Edition 1956, pp. 520-24.
- 129) TOLMAN E.L.: Acne and acneiform dermatoses. In MOSCHELLA
S.; PILLSBURY D.M. AND HURLEY H.J.: Dermatology. W.B.
Saunders Company 1975, Vol. 2 pp. 1139-42.
- 130) USHER B.: Gastroscopic observations in rosacea. Arch.
Dermatol. Syph. 44: 251-55, 1941.
- 131) VERDE S.F.; DA SILVA O.A.; DA SILVA P.A. AND MARTINS O.
How we treat rhinophyma. J. Derm. Surg. Oncol. 2(5): -
26-7, 1982.
- 132) VOGT F. AND FRIEDERICH H.C.: Orale 13-cis-retinsäure-The-
rapie bei Adenoma sebaceum symmetricum und schwersten -
Akne-und Rosazeaformen. Z. Hautkr. 58(9): 646-7, 1982.
- 133) WATSON W.C.: Small-bowen disease in rosacea. The Lancet

1: 47-50, 1965.

- 134) WEBER G.: Rosacea-like dermatitis: contraindication or intolerance reactions to strong steroids. Br. J. Dermatol. 86: 253-59, 1972.
- 135) WHITLOCK F.A.: Psychosomatic aspects of rosacea. Br. J. Dermatol. 73: 137-48, 1961
- 136) WILKIN J.K.: Heat, not caffeine, induces flushing in - erithemato-telangiectatic rosacea. J. Invest. Dermatol. 73(4): 310, 1979.
- 137) WILKIN J.K.: Epigastric rosacea. Arch. Dermatol. 116: 584, 1980.
- 138) WILKIN J.K.: Flushing reactions: consequences and mechanisms. Ann. Int. Med. 95: 468-76, 1981.
- 139) WILKIN J.K.: Oral thermal-induced flushing in eritemato telangiectatic rosacea. J. Invest. Dermatol. 76: 15, 1981.
- 140) WILKIN J.K.: Rosacea. Review. Int. J. Dermatol. 22(7): 393-401, 1983.
- 141) WILKIN J.K.: Vasodilator rosacea. Arch. Dermatol. 116: 598, 1980.
- 142) WILKIN J.K. AND BURK J.D.: Telangiectatic erithema with congenital anomalies. Int. J. Dermatol. 19: 512-3, 1980
- 143) WILKIN J.K. AND JOSEPHS J.A.: Infrared photographic studies of rosacea. Arch Dermatol. 116: 676-8, 1980.
- 144) WILKINSON D.S.; KIRTON V. AND WILKINSON J.D.: Perioral dermatitis: a 12-year review. Br. J. Dermatol. 101:

245-57, 1979.

145) ZAUN H.: Electrogastrographic investigations in patient with urticaria and rosacea.

Arch. Klin. u exper. Dermat. 231: 150-55, 1968.