

11212
19



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA



DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

CIUDAD DE MEXICO

SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION
SUBDIRECCION DE FORMACION DE RECURSOS HUMANOS

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN
DERMATOLOGIA

ESTUDIO COMPARATIVO SOBRE LA EFICACIA Y SEGURIDAD
DEL CROTAMITON VERSUS BENZOATO DE BENCILO EN EL
TRATAMIENTO DE LA ROSACEA ASOCIADA A DEMODECIDOSIS
TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
DERMATOLOGIA

PRESENTADO POR: DRA. ELIZABETH MEDINA HERNANDEZ

DIRECTORA DE TESIS: DRA. MYRNA RODRIGUEZ ACAR.

MEXICO

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2003

A



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 esta 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.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

**ESTUDIO COMPARATIVO SOBRE LA EFICACIA Y
SEGURIDAD DEL CROTAMITON VERSUS BENZOATO DE
BENCILO EN EL TRATAMIENTO DE LA ROSACEA
ASOCIADA A DEMODECIDOSIS.**

Dra. Elizabeth Medina Hernández



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

Vo. Bo.

Dra. Obdulia Rodríguez R.
**Profesora Titular del Curso de Especialización
en Dermatología**



Vo. Bo.

Dr. Roberto Sánchez Ramírez
Director de Enseñanza e Investigación

DIVISION DE EDUCACION
E INVESTIGACION
SECRETARIA DE
SALUD DEL DISTRITO FEDERAL

**TESIS COM
FALLA DE URGEN**

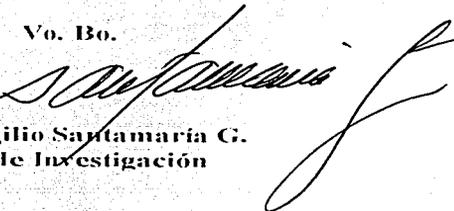
B

CM
100 dríguez

Vo. Bo.

Dra. Myrna Rodríguez Acar
Asesor y profesor adjunto

Vo. Bo.



Dr. Virgilio Santamaría G.
Jefe de Investigación

Vo. Bo.



Dr. Fermín Jurado Santa Cruz
Jefe de Enseñanza y Profesor Adjunto

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

C

Agradecimientos

A mis padres:

Gracias por la confianza depositada en mí y por su apoyo siempre incondicional.

A mi esposo:

Por su paciencia y por ser pilar fundamental en mi vida

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

D

Agradecimientos

A la Dra. Obdulia Rodríguez:

Un agradecimiento especial porque con su ejemplo me ha permitido formarme como médico y como ser humano

Al Dr. Jurado:

Gracias por haberme permitido aprender de usted.

A la Dra. Myrna Rodríguez:

Sin sus valiosos consejos no habría llevado a cabo este trabajo. Por su apoyo incondicional y por ser una de las personas más importantes en mi formación como residente.

A la Dra. Mora

Porque además de permitirme ser su alumna, encontré en ella una gran amiga.

Al laboratorio de micología

Por permitirme realizar mi tesis, les pido además una disculpa por las molestias que pude haberles causado. Gracias al Sr. Samuel, Arlen y Giovanni.

TESIS CON
FALLA DE URGEN

INDICE

Primera Parte

• GENERALIDADES

1. DEMODEX FOLICULORUM

Página

Características biológicas

6

Ciclo evolutivo

10

Hábitat

11

2. DEMODECIDOSIS

Sinónimos

13

Definición

13

Epidemiología

13

Factores predisponentes

14

Etiopatogenia

14

Características clínicas

14

• Topografía

• Morfología

Diagnóstico

15

Tratamiento

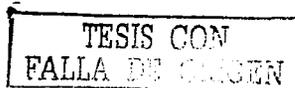
16

Blefaritis acárica, seborreica o demodicoides

16

Tratamiento

17



3. ROSACEA

Sinónimos	18
Definición	18
Historia	19
Epidemiología	21
Clasificación	22
Etiología y patogénesis	26
Manifestaciones clínicas cutáneas	28
• topografía	
• morfología	
Manifestaciones oculares	29
Histopatopatología	31
Diagnóstico	32
Diagnóstico diferencial clínico	35
Evolución y pronóstico	36
Tratamiento	37

4. RELACION ENTRE ROSÁCEA Y DEMODEX FOLLICULORUM

• Estudios clínicos	42
---------------------	----

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

5. CARACTERISTICAS FISICAS Y QUIMICAS DEL CROTAMITON

• Datos farmacológicos	47
• Mecanismo de acción	47
• Indicaciones	48
• Contraindicaciones	48
• Efectos secundarios y reacciones adversas	49

6. CARACTERISTICAS FISICAS Y QUIMICAS DEL BENZOATO DE BENCILO

• Datos farmacológicos	51
• Mecanismo de acción	51
• Indicaciones	52
• Contraindicaciones	52
• Efectos secundarios y reacciones adversas	53

Segunda Parte

• PROTOCOLO DE INVESTIGACION	
• Problema	56
• Objetivos	57
• Diseño del estudio	58

Tercera Parte

• **RESULTADOS Y GRAFICAS**

• Resultados	63
• Conclusiones	68
• Anexos	70

8. BIBLIOGRAFIA	75
------------------------	-----------

TESIS CON
FALLA DE ORDEN

INTRODUCCIÓN

La palabra demodex proviene del griego:

Demos = grasa

Dex = carcoma, insecto roedor de madera

Pertenece al género: *phylum artrópoda*

clase: Arachnida

orden: Acari

superfamilia: Demodicoides.²

Las características de este ácaro fueron descritas por primera vez por Berger en 1841 en el meato auditivo externo humano y por Henle (1841) en un caso de acné.³ Un año más tarde Simon lo redescubrió con detalle, Owen (1843) propuso el término *Demodex folliculorum*. Becker en 1875 fue el primero en detectar el Demodex en la región ocular, encontrándolo en el conducto excretor de una glándula de Meibomio.³ Majocchi (1878) observó Demodex en un chalazión de un paciente con blefaritis crónica. Hirst (1919) describió las etapas del ciclo evolutivo de la siguiente manera: huevo, larva, protoninfa, deutoninfa y adulto.³ Fuss (1933-1935) también señaló las varias etapas del ciclo evolutivo como: huevo, larva hexápoda, larva octápoda, ninfa y adulto. Erasmus Wilson (1844) describió al *Demodex folliculorum brevis*² y Akbulotova (1963), basado en un criterio taxonómico, observó que había dos subespecies; el *Demodex folliculorum longus* y *Demodex folliculorum brevis* los cuales afectan también al hombre (Fig.1)

El *Demodex* afecta además del hombre a una gran variedad de animales como por ejemplo: perro, gato, caballo, vaca, cerdo, cabra, murciélago, rata, ratón, conejo y hamster³. Se ha denominado *Demodex canis* en el perro y *Demodex phylloides* en el cerdo.⁴

CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS

Demodex folliculorum

Macho

Tiene una longitud aproximada de 279.7 micras del cual el opistósoma (abdomen) ocupa 7/10 de ese valor. Posee un cefalotórax y un rostro o mandíbula trapezoidal más largo que ancho. El bulbo faríngeo en forma de herradura está situado en la parte posterior; tiene además una cerda submandibular diminuta en dirección anterior que termina en el bulbo faríngeo. La espina supracoxal tiene una proyección posterior pequeña y otra interna larga. El palpo tarsal (un apéndice sensorial) muestra cinco diminutas garras encorvadas, tiene cuatro pares de patas uniformemente espaciadas a lo largo del podosoma, cada una con un par de garras tarsales, además de patas bifidas distalmente con un espolón largo. Las placas epimerales se encuentran a nivel de la línea media. El orificio genital tiene localización dorsal, forma una protuberancia triangular pequeña y una estrecha hendidura que se localiza a nivel del segundo par de patas. El opistósoma o abdomen es estriado y redondeado. El protodeum u orificio anal está ausente.

Hembra

Tiene un tamaño aproximado de 294 micras; un rostro o mandíbula y estructuras asociadas similares al macho, aunque el promedio de longitud y anchura es dos veces más grande. La cerda podosomal dorsal tiene forma de lágrima y la vulva parece una hendidura que mide 8.5 micras de longitud y se extiende hacia la parte anterior.

Huevo. Tiene forma de punta de flecha, mide de 104.7 x 41.8 micras.

Larva. Es delgada, vermiforme, mide 282.7 micras de longitud, tiene una anchura máxima de 33.5 micras entre las patas II y III. El bulbo faríngeo tiene forma de herradura y está abierta en su porción posterior. Dos patas segmentadas; la pata anterior de cada tarso con una sola garra trifídica y un espolón dorsolateral prominente.

Protoninfa. Es más larga que la larva con 364.9 micras de longitud; anchura máxima de 36.3 micras entre el segundo y tercer par de patas. Las patas tienen cada una un par de garras trifídicas.

Ninfa. Es delgada y vermiforme. Mide 392 micras de longitud. La parte más ancha mide 41.7 micras y está a nivel del tercer par de patas.⁵



Demodex brevis

Macho

La longitud media de su cuerpo es de 165.8 micras, el opistosoma ocupa cerca de 2/3 partes de este valor. Tiene un rostro o mandíbula trapezoidal y un bulbo faríngeo en forma de herradura abierta en su parte posterior. La cerda submandibular es diminuta y está colocada sobre el bulbo faríngeo. La espina supracoxal es diminuta y tiene forma de cono. Tiene cuatro pares de patas eventualmente espaciadas a lo largo del podosoma, cada una con un par de garras tarsales. Se observan garras bifidas distalmente con un espolón largo. El orificio genital dorsal está abierto y forma una pequeña cavidad a nivel del segundo par de patas. El pene mide 17.6 micras de longitud. El abdomen es estriado y puntiagudo y no tiene orificio anal aparente.

Hembra

Mide 208.3 de longitud con un rostro y estructuras asociadas similares al macho, aunque el promedio de longitud y anchura es dos veces más grande. Tiene cuatro pares de patas eventualmente espaciadas a lo largo del podosoma con placas epimerales en la línea media. La vulva a nivel medio ventral en el abdomen mide 6.9 micras. El abdomen es estriado como en el macho aunque más puntiagudo. El orificio anal está ausente.

Huevo. De forma oval, mide 60.1 x 34.4 micras.

Larva. Fusiforme, mide 105.4 micras. Su anchura máxima es de 33.8 micras de longitud a nivel del segundo par de patas. El bulbo faríngeo tiene forma de herradura y está abierto en su porción posterior. La cara anterior de cada pata tiene una garra trifida ventrodorsal.

Protoninfa. Más larga que la larva. Mide 147.6 x 34.4 micras.

Ninfa. Fusiforme, similar a la larva. Mide 165 x 41.2 micras. Todas las patas con dos garras trifidicas.⁵

CICLO BIOLÓGICO

La copulación ocurre en la abertura del folículo piloso. La hembra grávida inicia su camino hacia de la glándula sebácea donde deposita sus huevos. Las larvas nacen 60 horas después de la oviposición, el intervalo entre la copulación y la oviposición es de aproximadamente 12 horas. La larva se alimenta continuamente y muda de piel después de una vida media de aproximadamente 40 horas, dando origen a la protoninfa. Esto ocurre en el conducto pilosebáceo. La protoninfa ingiere continuamente grandes cantidades de alimentos y es transportada a la abertura del folículo piloso por el sebo. Las patas de la protoninfa en comparación a las del adulto están poco desarrolladas, por este motivo ofrece poca resistencia a ser movilizada. La protoninfa después de una vida de 72 horas da origen a la deutoninfa. Después de un corto intervalo, la deutoninfa avanza lentamente hacia la superficie cutánea y ahí permanece entre 12 y 36 horas en la oscuridad o a media luz. La deutoninfa entra luego al folículo piloso y muda nuevamente de piel, 60 horas después se convierte en adulto. La hembra permanece en la desembocadura del folículo piloso hasta el momento de la copulación. El número de huevos que produce no se conoce con exactitud aunque se sugiere que son pocos, son de gran tamaño y son pocas de ellas. La hembra adulta después de la oviposición se mueve del interior del folículo piloso a la desembocadura del mismo donde después de un lapso de aproximadamente 120 horas muere. Se ha demostrado que cerca de la mitad de los ácaros localizados en la desembocadura del folículo están muertos. Estos tienden a bloquear la apertura folicular, lo que reduce la posibilidad de producir nuevas infestaciones en folículos individuales. El tiempo aproximado en que se lleva a cabo el ciclo biológico de la hembra adulta es en total de 348 horas o 14.5 días. Esto se ha corroborado en cultivos *in vitro*.⁵

Se ha comprobado experimentalmente que el *Demodex* en las etapas de su ciclo biológico evita de la luz (fototaxia negativa).³

La sobrevivencia y la duración de los procesos degenerativos difieren de una especie de *Demodex* a otro, aún en la misma preparación. Cuando se mantiene bajo condiciones ambientales ordinarias el *Demodex* muere en pocas horas. Si se usa aceite de inmersión podrá sobrevivir 14 días, con aceite de lanolina 11 días y en refrigeración 15 minutos.³

HABITAT

Aunque el *Demodex folliculorum* y el *Demodex brevis* se localizan en la unidad pilosebácea, ocupan diferentes sitios. El *Demodex folliculorum* habita los folículos de cabellos a nivel de las glándulas sebáceas o de los conductos pilosebáceos generalmente tres o más ácaros se encuentran en un solo folículo.^{1,4,5} El *Demodex brevis* se encuentra sobre glándulas sebáceas y las glándulas de Meibomio. Esta especie es menos numerosa que el *Demodex folliculorum*; generalmente un solo ácaro o a lo sumo dos, posiblemente una hembra, se encuentra en los acinos glandulares.⁵ Habitualmente se observa una sola especie, aunque en algunas ocasiones coexisten las dos especies juntas. La distribución topográfica de *Demodex* en las unidades pilosebáceas corrobora que su ubicación es más frecuente sobre la nariz, el meato auditivo externo y las pestañas.⁶ También se pueden encontrar sobre las mejillas. El *Demodex brevis* es más abundante en el párpado inferior, lo que puede explicarse por la ruta de migración más corta desde la nariz. El propósito de la migración es buscar otros nichos donde se pueda reproducir y tener suficiente comida. Norn y colaboradores, en un estudio realizado en 1972 señalan que el *Demodex* adulto recorre 7 a 8 mm en 30 minutos.

El Demodex folliculorum se alimenta de células del epitelio folicular y de detritus de las glándulas sebáceas; y si hay 6 o más ácaros en el mismo folículo su presencia puede ocasionar metaplasia epitelial y distensión folicular por tanto es considerado un agente patógeno de bajo grado. Ha sido implicado como el agente etiológico constante de la resequeadad de la piel,⁹ rosácea eritemato-escamosa, pápulo-pustular o granulomatosa,^{10,4} y algunos casos de blefaritis,⁴ seborrea, atrofia dérmica, pigmentación de piel palpebral, meibomitis, chalazión;³ también ha sido asociado en pacientes inmunodeprimidos con leucemia^{11,12,13} o infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y quimioterapia por cáncer.

DEMODECIDOSIS

Sinónimos: Demodicosis, demodicidosis, rosácea demodicidósica.

Definición

Dermatosis facial crónica ocasionada por *demodex folliculorum*, con eritema, pápulas o pústulas con lesiones puntiformes que en ocasiones se acompaña de descamación fina, telangiectasias y prurito leve. Empeora con la exposición a la luz y predomina en mujeres de edad media.

Epidemiología

El *demodex folliculorum* es un ectoparásito cosmopolita, que se encuentra más frecuentemente en adultos. Su incidencia es desconocida. Se sabe que la posibilidad de ser portador aumenta con la edad, especialmente después de los 20 años. Se han reportado pocos casos en niños menores de 5 años inmunocompetentes. En un estudio realizado por Prazares y colaboradores en Brasil se estima que en individuos mayores de 20 años la incidencia de parasitación es del 25%; después de los 50 años es del 30% y por arriba de los 80 años es del 50%, sin embargo su presencia rara vez causa enfermedad.

Duke-Elder⁴ refiere que no encontró ácaros en niños menores de 5 años, pero si estaban presentes en un 50% entre los 5-10 años y en todos los pacientes por encima de los 25 años. Coston no encontró ninguno en menores de 16 años solo en 25% de los adultos, mientras que Norn los encontró prácticamente en todos los sujetos en edad media⁴. Post y Juhlin lo hallaron en 56 (59%) de 95 pacientes examinados.⁶ Madeira y Sogava⁶ reportaron de 100 pacientes estudiados que 72 fueron positivos y de ellos 51% presentó *Demodex folliculorum*, 2% *Demodex Brevis* y 19% ambas especies.⁷

Se define como infestación la presencia de más de 5 ácaros por centímetro cuadrado acompañándose de manifestaciones clínicas.¹⁵

Factores predisponentes

El uso poco frecuente de jabón, la aplicación de cremas cosméticas, los glucocorticoides tópicos, la inmunosupresión secundaria a quimioterapia, Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida, la dermatitis seborreica y la rosácea son factores que predisponen al desarrollo de esta dermatosis.¹⁴

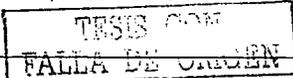
Etiopatogenia

El papel patogénico del demodex en el hombre aún se desconoce. Se ha observado que en ciertas circunstancias se favorece la multiplicación de estos ácaros en los folículos, y este gran número contribuye a la presentación de diferentes patologías tales como rosácea, dermatitis seborreica, dermatitis perioral. En pacientes con rosácea que no responden a tratamiento convencional debe sospecharse infestación agregada por *Demodex folliculorum*^{15,16}.

Manifestaciones clínicas

- **Topografía**

Los sitios principalmente afectadas son las áreas seborreicas de la cara tales como la frente, mejillas, nariz, pliegue nasogeniano y párpados. Rara vez el ácaro se encuentra en otros sitios aparte de la piel de la cara. Se han reportado localizaciones poco frecuentes a nivel de la piel cabelluda, pabellones auriculares, tórax anterior, pezones, etc. Puede ser uni o bilateral.¹⁴



• **Morfología**

La dermatosis constituida por numerosas pápulas foliculares centradas por una pústula muy pequeña, eritema y escama fina. Su evolución es crónica y ligeramente pruriginosa. La piel circundante es eritematosa y se aprecia infiltrada¹⁴

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en las características clínicas de topografía y morfología, sin embargo en los casos dudosos existen numerosas técnicas dentro de las cuales destaca la biopsia de superficie, que consiste en colocar una gota de cianoacrilato (Kola-Loca) sobre un portaobjetos para posteriormente presionar firmemente sobre la piel afectada durante 30 segundos. Posteriormente se despega la laminilla mediante una tracción paralela a la superficie cutánea observando la parte más superficial del estrato corneo adherida a ella. Se agregan 3 gotas de aceite de inmersión y se coloca el cubreobjetos para estudiar la muestra en una magnificación de 10 a 40X al microscopio de luz. Se cuenta el número de ácaros se sobre una superficie de 1 cm², el diagnóstico de demodicidosis se hace al observar más de 5 ácaros por centímetro cuadrado (figura 2).^{17,18}

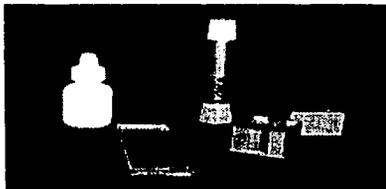
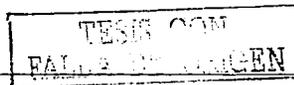


Figura 2. Material necesario para biopsia de superficie



Tratamiento

Se han utilizado numerosos agentes para erradicar la infestación por demodex, tales como metronidazol^{19,20} lindano²¹, crotamitón,²² permetrina²³, benzoato de bencilo²⁴ y ungüentos polisulfurados²⁴, incluso tetraciclinas. En fechas recientes se reporta que la ivermectina a dosis de 200 mcg por kilogramo de peso dosis única, seguida de la aplicación tópica semanal de permetrina durante 1 mes ofrece una rápida mejoría.²³

La mayoría de estos tratamientos han sido descritos como reportes de casos. Solo existe un estudio comparativo en 34 pacientes a los cuales se les dividió en seis grupos y se les asignó tratamiento con metronidazol, lindano, permetrina, ungüento sulfurado, crotamitón y benzoato de bencilo, evaluando su actividad acaricida mediante biopsias realizadas antes y después del estudio. El crotamitón y el benzoato de bencilo demostraron ser los mejores en cuanto a actividad antiparasitaria y tolerabilidad.²⁴

BLEFARITIS SEBORREICA ACARICA O DEMODICODOIDEA

En algunas ocasiones al observar los márgenes palpebrales se puede apreciar la presencia de escama seca como "salvado" adherida a las pestañas. Utilizando la lámpara de hendidura se pueden ver residuos sebáceos en la base de las pestañas y a su alrededor. Esto representa acumulación de excretas del parásito y es un criterio diagnóstico. El párpado inferior es el más involucrado. Se puede observar también eritema y secreción mucosa y ocasionalmente las pestañas pueden estar distorsionadas o ausentes. Como el ácaro habita en las glándulas de Meibomio podemos inferir que participa en el desarrollo de meibomitis y en el orzuelo interno crónico. La demodicidosis que semeja rosácea involucra los párpados y se caracteriza por resequecedad, eritema y escama fina perifolicular en la cara, acompañado con sensación de ardor y prurito. Cuando el margen palpebral se estimula con un agente irritante,

por ejemplo éter, se favorece la extracción del ácaro pero ésta es incompleta ya que las cabezas permanecen en los conductos foliculares y las colas se pueden apreciar con la lámpara de hendidura protruyendo de ellos como finas pelusas.

English y colaboradores²⁶ mediante estudios de microscopia electrónica encontraron la presencia de bacterias localizadas superficialmente sobre el cuerpo del ácaro, por lo que sugieren que probablemente esté actúa como vector de tipo mecánico que favorece la de contaminación del folículo piloso. De acuerdo a lo anterior, en los casos de blefaroconjuntivitis recurrente tiene que sospecharse la presencia del parásito como agente etiológico.

El diagnóstico se puede verificar en pestañas depiladas visualizando al ácaro al microscopio sobre un portaobjetos con una gota de aceite de maní o glicarina²⁵ donde se aprecia la parásito moviéndose del parásito.²⁰ Para detectar vivo al parásito es preferible realizar una preparación sin tinción, utilizando un vehículo transparente, por ejemplo aceite. Las pestañas se rompen fácilmente y se aprecian edematizado; Histológicamente se observa un marcado edema intercelular en la porción distal del bulbo y un incremento en la producción de queratina. Alrededor del folículo puede haber una hiperqueratosis moderada y un infiltrado linfocitario inespecífico.²⁷

Tratamiento

Este va encaminado a la eliminación del parásito. Un método eficaz consiste en instilar una gota de anestésico en el ojo y con un aplicador de algodón humedecido con eter masajear fuertemente los bordes palpebrales. El éter limpia muy bien las excretas del parásito y así la cola del ácaro comienza a salir de los folículos observándose perfectamente con la lámpara de hendidura. Posteriormente se aplica disulfuro de selenio al 0.5% solo o en combinación con acetato de hidrocortisona al 0.5% con base de petrolato, o bien benzoato de bencilo.²⁷ Se pueden aplicar también mercurio amoniacado (1 a 3%), óxido

de mercurio amarillo, sulfato de sodio al 10%, metronidazol tópico al 2%, permetrina 1%, lindano al 1%, crotamitón al 10%^{21,22} y pilocarpina gel 4%.²⁸

ROSACEA

Sinónimos

Se le conoce también como acné rosácea, acné agminata, cuperosis, eritrosis facial de Jacquet, "*rosacée pure*", "*erithema faciales persistens telangiectaticum*".

Definición

La palabra rosácea proviene del latín *rosaseus* que significa: rosa ¹.

Se le considera como una dermatosis crónica de origen desconocido, con un importante componente vascular y papulo-pustular que afecta principalmente las convexidades de la cara (mejillas, mentón, nariz y zona central de la frente), cursando con exacerbaciones y remisiones. Actualmente, se le considera un síndrome constituido por una combinación de signos cutáneos como, eritema, telangiectasias, edema, pápulas, pústulas, lesiones oculares y rinofima. Se le relaciona con la ingesta de alcohol, bebidas calientes o comidas muy condimentadas.^{28 29}

Clinicamente los hallazgos se limitan a las áreas fotoexpuestas.

La rosacea ocular es el término utilizado para describir el espectro de hallazgos oculares asociados a afección cutánea. Ocasionalmente las manifestaciones oculares pueden preceder a las cutáneas, retardando el diagnóstico.²⁷

Historia

La rosácea es una enfermedad conocida desde hace mucho tiempo. No existen datos exactos acerca de su primera descripción. Las "narices bulbosas" (rinofima) se mencionan en la literatura inglesa clásica y se han plasmado en obras de arte. Besnier a mitad del siglo XIX hablaba ya de un acné vascular que se conocía como "cuperosis" y de rinofima a la forma hipertrófica de la rosácea. En el libro de Le Musée de L'Hospital Saint-Louis se hace mención de una forma de cuperosis llamada "paquidermatosis frontal acnéica".³⁰

- En 1842 Erasmus Wilson sugiere que el acné debía ser dividido en dos grupos: acné simple o vulgar y acné rosácea
- En 1842 Cazenave en su libro "Leçons sur les maladies de la Peau", considera la rosácea como una variante del acné.
- Arlt hace la primera referencia a las manifestaciones oculares en 1864, cuando describió conjuntivitis y queratitis como posible complicación.
- Cocker en 1888 describe minuciosamente la relación entre rosácea y estados emocionales, el café, té y vinos.
- Hacia 1920, en Inglaterra se designa ya con el nombre de rosácea a la enfermedad separándola definitivamente del acné. Ryle y Barber en este mismo año asocian a la rosácea con aclorhidria e hipoclorhidria. Hellier utiliza el ácido clorhídrico diluido como tratamiento para la rosácea.
- En 1935 Feit y colaboradores consideran la rosácea como una "bacteride" secundaria a una infección a nivel gástrico.
- Klaber y Wittkower sugieren un factor psicológico en la etiología de la rosácea.

TESIS CON
FECHA DE ORIGEN

- En 1948 Desaux piensa que la rosácea se debe a un microorganismo saprofito responsable de "alergia bacteriana" en 1948 y en ese mismo año Aron-Brunetiere utiliza el cloranfenicol como tratamiento con buenos resultados.
- En 1957 Doggart señala la relación entre rosácea y blefaritis, conjuntivitis, quistes de Meibomio.
- Sneddon en 1966 utiliza tetraciclinas como terapéutica para rosácea papulo-pustular.
- En 1974 Baart de la Faille describe patrones de inmunofluorescencia específicos como resultado del depósito de inmunoglobulinas y complemento en 21 pacientes de 30 con diagnóstico de rosácea. Resultados comparables a los obtenidos por Salo en 1970.
- Mullanax y Kierland en 1970 describen las características clínicas de la rosácea granulomatosa o lupoides como una forma de rosácea y no como una tuberculide, como había sido descrita por Lewandowsky en 1917.³⁰
- En 1975 Burton y colaboradores señalan que no existe relación entre la producción de sebo y la rosácea.
- Pye y Burton: En 1976 Observan mejoría de la enfermedad con el uso de metronidazol.³⁰
- En 1986 Hoting y colaboradores utilizan la isotretinoína para el tratamiento de rosácea con resultados alentadores comprobados más tarde por Ertl y Levine en un estudio comparativo con isotretinoína tópica y sistémica.^{31,32}

- En 1994 Ramalet refiere la asociación de migraña y rosácea con manifestaciones oculares.^{33,34}
- En 1998 Tanghetti publica una serie de casos de rosácea telangiectásica tratados con rayo láser, poco después se corrobora lo anterior.³⁵
- Sharma y colaboradores en 1998, Wedl y Bamford en 1999 señalan la posible relación entre la etiología de la rosácea y el *Helicobacter pylori*, sin embargo esta relación ha sido puesta en duda recientemente.^{36,37,38}

Epidemiología

Se conoce poco acerca de la epidemiología de la rosácea. En un estudio realizado en Suecia la prevalencia fue de 10%. Se observa con mayor frecuencia en pacientes de piel blanca, predominantemente de origen celta o del noroeste de Europa, pero también se diagnostica en asiáticos y afroamericanos. La prevalencia en latinos aún no ha sido bien establecida. Se presenta en hombres y mujeres de cualquier edad, aunque la edad de inicio es típicamente entre los treinta y cincuenta años. También puede ser encontrada en los niños, aunque esto es ocasional. Numerosos estudios han mostrado que es dos a tres veces más frecuente en mujeres que en hombres. La rosácea es subdiagnosticada porque los pacientes muchas veces no expresan su sintomatología al médico, o éste no es capaz de reconocer la enfermedad.

Las complicaciones oculares y manifestaciones tardías de la enfermedad pueden ocurrir en un gran número de pacientes con piel oscura.

La incidencia de rinoftima es desconocida y se presenta más en hombres que en mujeres.⁴¹

En México Aceves-Ortega refiere una frecuencia de 0.40% y Ruiz Maldonado de 0.3-0.5% de la consulta dermatológica hospitalaria^{39,40}. En el Centro

Dermatológico se presenta con una prevalencia de 3.5 de cada 1000 pacientes de primera vez y con una incidencia promedio de 0.36% en los últimos 6 años.⁴⁰

Clasificación

Existen varias clasificaciones de rosácea. A pesar de la aparente alta incidencia de la misma, su nosología no ha sido bien establecida y el término "rosácea" ha sido aplicado a pacientes y sujetos de investigación con diversos hallazgos clínicos que pueden o no corresponder a esta enfermedad. No hay marcadores serológicos ni histológicos que puedan ser utilizados para corroborar el diagnóstico de rosácea.

El comité de expertos en rosácea emitió en abril del 2002 los criterios para clasificar la rosácea. Esta se basa en criterios primarios y secundarios que se mencionan a continuación posteriormente.⁴²

Tabla 1. Subtipos y variantes de rosácea y sus características

Subtipo	Características clínicas
1 Rosácea eritemato-telangiectásica	Rubefacción y eritema centrofacial persistente con o sin telangiectasias
2 Rosácea papulo-pustular	Eritema centrofacial persistente con pápulas, pústulas o ambas. Transitoria
3 Rosácea fimatosa	Engrosamiento de la piel con lesiones de aspecto nodular. Afecta la nariz, mentón, frente, mejillas y pabellones auriculares
4 Rosácea ocular	Sensación de cuerpo extraño, dolor punzante o urente, xeroftalmía, prurito, fotofobia, visión borrosa, telangiectasias en la esclerótica o en otras partes del ojo. Edema periorbitario
Variante	
Rosácea granulomatosa	Lesiones no inflamatorias de aspecto nodular de un tamaño uniforme y consistencia aumentada

Subtipo 1: Rosácea eritemato-telangiectásica

Se caracteriza principalmente por rubefacción transitoria o eritema centrofacial persistente. Las telangiectasias son comunes pero no esenciales en el diagnóstico de este subtipo. Pueden observarse edema centrofacial, además de piel finamente plegada y escama pueden estar presentes. La rubefacción únicamente se reporta en los pacientes con rosácea eritemato-telangiectásica.⁴²

Subtipo 2: Rosácea pápulo-pustular

Se caracteriza por eritema centrofacial persistente, con pápulas y/o pústulas. Estas lesiones pueden también aparecer alrededor de orificios naturales (nariz, boca y ojos). Este subtipo semeja el acné vulgar, excepto en que los comedones están ausentes. La rosácea y el acné pueden coexistir. Este subtipo puede observarse en fases avanzada o en combinación con el subtipo 1.⁴²

Subtipo 3. Rosácea fimatosa

Incluye engrosamiento de la piel y lesiones de aspecto nodular. El rinofima es la forma más común. Los pacientes con este subtipo pueden presentar también orificios foliculares abiertos y telangiectasias en el área fimatosa. Este subtipo es frecuentemente observado en etapas muy avanzadas o en combinación con los subtipos 1 y 2, incluyendo eritema persistente, pápulas y pústulas.⁴²

Subtipo 4: Rosácea ocular

El diagnóstico de rosácea ocular debe ser considerado en aquel paciente que tiene una o más de los siguientes síntomas y signos: hiperemia conjuntival, sensación cuerpo extraño, ardor, xerofalmia, fotofobia, visión borrosa, telangiectasias en la conjuntiva o cantos del ojo, eritema periocular, blefaritis o conjuntivitis. Se ha encontrado disfunción de las glándulas de Meibomio que se manifiesta como chalazión o infección crónica por estafilococo. Algunos pacientes refieren disminución de la agudeza visual causada por complicaciones corneales (queratitis punctata, úlceras corneales, queratitis marginal). Pueden o no coexistir con lesiones cutáneas.⁴²

Variantes:

Rosácea granulomatosa

Se caracteriza por la presencia de lesiones de aspecto nodular. Estas tienden a ser menos inflamatorias que las pápulas o pústulas y aparecen sobre una piel de aspecto normal. Observándose también engrosamiento y aspecto infiltrado.

Tratamiento de la rosácea asociada a demodicidosis

La clasificación en la que la mayoría de los autores se basan hasta el momento es la elaborada por Plewing y Kilgman, quienes consideran 4 estadios (tabla II).⁴³

Tabla II. Estadios de Plewing y Kilgman

Estadio	Características clínicas
I	Eritema persistente con telangiectasias
II	Eritema persistente, telangiectasias, pápulas y pústulas
III	Eritema persistente, telangiectasias abundantes, pápulas, pústulas, edema centrofacial
IV	Rinofima.

Otros autores la clasifican de acuerdo al principal componente clínico al momento del estudio (tabla III).⁴⁴

Tabla III. Estadios de la rosácea y su sintomatología

Pre-rosácea	Rosácea inflamatoria
Rubefacción intermitente	Pápulas y pústulas
Rosácea vascular	Rosácea tardía
Eritema y/o edema	Rinofima
Síntomas oculares	

Etiología

La causa de la rosácea es aún poco entendida a pesar de que existen numerosas teorías. Las hipótesis incluyen factores gastrointestinales, farmacológicos, psicológicos, infecciosos, climáticos e inmunológicos. Hasta el momento actual no existe evidencia contundente para apoyar cualquiera de estas hipótesis como la causa primaria de rosácea⁴⁵. Quizá la teoría mas aceptada ha sido el hallazgo del demodex folliculorum en la piel de estos pacientes, el cual se ha considerado como posible agente causal de esta entidad.^{46,47} Este ácaro se alimenta de sebo. En algunos casos el tratamiento con acaricidas mejora la enfermedad.²⁴ También ha sido propuesto un factor bacteriano aunque no se ha comprobado¹⁵. El clima, específicamente la exposición a temperaturas extremas puede empeorar la enfermedad. Finalmente, se ha propuesto un proceso autoinmune, ya que se ha encontrado depósito de inmunoglobulinas en biopsias de piel obtenidas de pacientes con rosácea crónica. Algunos otros autores sugieren que la enfermedad puede representar un tipo de reacción de hipersensibilidad retardada, posiblemente desencadenada por antígenos, que teóricamente desencadenan una reacción inflamatoria, que al perpetuarse produce el estado cuadro clínico papulopustular rosácea.⁴⁹ A pesar de que el demodex folliculorum no parece ser la única causa de la rosácea, puede representar un cofactor muy importante para el desarrollo de la misma, especialmente en la variante papulo-pustular.

Patogénesis

Muchas son las causas que desencadenan el desarrollo de la rosácea como por ejemplo: la exposición solar, la tensión emocional, baños calientes, alcohol, etc., basándose en estas observaciones se han realizado investigaciones en las que se han detectado anomalías de los vasos sanguíneos y linfáticos. Se ha descrito una reacción inmunológica e inflamatoria a nivel del endotelio y membrana basal de los vasos sanguíneos; también se ha implicado la acción con sustancias o mediadores vasoactivos como: histamina, prostaglandinas,

serotonina, sustancia P, Factor crecimiento del endotelial, endoglina, catelicidinas, dermicidim, entre las más importantes.^{33,49}

El demodex folliculorum podría por un efecto puramente mecánico de obstrucción folicular ser responsable de la hiperplasia epitelial causante de rinofima.¹⁵

La reacción inmune humoral, la celular, o ambas juegan un papel fundamental en el desarrollo de las lesiones, ya que se ha encontrado en pacientes con rosácea la presencia de anticuerpos específicos contra el Demodex. El estado inmunitario del huésped es un factor importante en el desarrollo de las reacciones hacia el Demodex, ya que el número de parásitos en los pacientes afectados de rosacea inducida o agravada por el uso de corticoides está considerablemente elevado. En estos casos la respuesta positiva a los acaricidas es un indicador del probable, si no seguro, papel patogénico del Demodex en la rosacea.^{18,48,50}

El eritema intermitente (con elevación de la temperatura local) puede inducir a las bacterias de la flora normal de la piel a producir sustancias tóxicas que producen procesos inflamatorios con formación de pápulas y pústulas. En las secreciones de la superficie de la piel se encuentra lipasa, que es una proteína que actúa para apresurar las reacciones químicas que ocasionan principalmente inflamación.⁵¹

Las investigaciones actuales que se están realizando para dilucidar la etiopatogenia de la rosácea son:

1. Alteraciones en el gen o enzima que produce óxido nítrico (elemento que se encuentra en los vasos sanguíneos normales y en todas las células humanas normales, que estimula la vasodilatación e inflamación)
2. Estimulación en la producción de factor vascular endotelial por la radiación UVB (que causa vasodilatación sostenida).
3. Estimulación del sistema inmune por el Demodex Folliculorum.

Manifestaciones cutáneas

- **Topografía**

Es una dermatosis localizada generalmente a la cabeza de la cual afecta región centroracial (mejillas, dorso de la nariz, mentón, frente y glabella). Rara vez afecta cuello, zona de V del escote, espalda y piel cabelluda (rosácea extrafacial). Es bilateral y simétrica (Figura 3).¹³

- **Morfología**

Depende del estadio en que se encuentre. Las lesiones tempranas son eritema persistente, papulopústulas de 2-3mm y pústulas menores de 1mm y lesiones de aspecto nodular.

Las lesiones tardías más constantes son las telangiectasias. Puede haber hipertrofia de las glándulas sebáceas y linfedema. Las lesiones fimatosas reciben el nombre según su localización: rinofima-nariz, metofima-frente, blefarofima- párpados, otofima- pabellones auriculares, gnatofima-mentón (Figura 3)^{13,15,42,43}



Figura 3 Paciente con rosácea asociada a demodicidosis

Manifestaciones oculares

Los síntomas oculares pueden anteceder a las lesiones cutáneas. En un estudio realizado por Borrie en 1953, 20% de los pacientes con rosácea presentaron inicialmente alteraciones oculares en 53% de ellos desarrollaron lesiones en piel antes de que se afectaran los ojos; la afección simultánea de ojos y piel se encontró en un 27%.²⁶

Los hallazgos oculares se clasifican como menores y mayores. Las complicaciones menores que no ponen en peligro la visión son las más comunes. Los síntomas oculares más frecuentes son sensación de cuerpo extraño, dolor y ardor. Los signos oculares más comunes incluyen telangiectasias en el ángulo palpebral, blefaritis crónica, meibomitis, chalazión, conjuntivitis papilar, queratopatía superficial punteada y úlceras corneales, epiescleritis, iritis y vitritis. Estas tres últimas son consideradas como complicaciones mayores.^{24,26}

Párpados y conjuntiva

La manifestación más frecuente es la blefaroconjuntivitis. Es común una historia de chalazión recurrente. La excesiva secreción de las glándulas de Meibomio puede ocasionar lágrimas espumosas. Cerca del 55% de los pacientes que son sometidos a cirugía por chalazión tienen signos faciales de rosácea. Este hallazgo enfatiza la fuerte asociación entre la rosácea y la disfunción de las glándulas de Meibomio.

Los hallazgos conjuntivales son variables. Puede observarse hiperemia difusa con congestión marcada en la conjuntiva bulbar a nivel del espacio interpalpebral (Figura 4).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

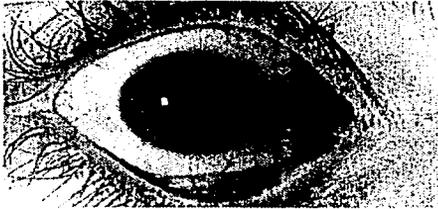


Figura 4 Inyección interpalpebral de la conjuntiva bulbar en blefaroconjuntivitis secundaria a rosácea

Es frecuente observar una reacción inflamatoria en el fornix inferior que se manifiesta como una hipertrofia papilar fina y difusa en la conjuntiva tarsal. A pesar de que en la mayoría de los casos los hallazgos son bilaterales, pueden no ser simétricos. Lemp ha reportado la coexistencia de queratoconjuntivitis sicca en más del 40% de los pacientes.

Córnea

La queratitis asociada a rosácea es un problema clínico mucho más importante. Su frecuencia fluctúa entre un 5 -30%, sin predominio de sexo ^{25,27}. En contraste, en pacientes con franca afección ocular la incidencia de afección corneal varía entre 75 a 85%. La parte inferior de la córnea es el área más afectada. Los hallazgos observados son: queratitis epitelial puntata acompañada de blefaroconjuntivitis, neovascularización corneal, infiltración, ulceración y perforación. En casos severos, la vascularización corneal de los dos tercios inferiores puede progresar a infiltración estéril corneal, ulceración y perforación. ^{6,25}

La disminución de la agudeza visual puede ser resultado de la cicatrización e irregularidades en la superficie de la córnea en casos muy avanzados.

También se han reportado epiescleritis, escleritis e iritis aunque con menor frecuencia.^{20,41,43}

Dermatopatología

Los hallazgos histopatológicos en la rosácea incluyen dilatación vascular de pequeños vasos con un infiltrado de histiocitos, linfocitos y células plasmáticas. Los cambios en la dermis muestran pérdida de la integridad del tejido conectivo de la dermis superficial con edema, ruptura de fibras colágenas, y elastosis severa. No se observa una anomalía folicular primaria (Tabla IV).

El rinolima se caracteriza por un aumento en el tamaño de las glándulas sebáceas, dilatación vascular y folicular, edema, con infiltrado perivascular de linfocitos e histiocitos. Se han detectado depósitos de inmunoglobulinas y complemento en la unión dermoepidérmica. Los hallazgos histopatológicos en la afección ocular incluyen: infiltrado linfocitario, células epitelioides, células plasmáticas y gigantes multinucleadas en tejido conjuntival y corneal.^{7,19,45,47,48}

Tabla IV. Dermatopatología según el estado de la enfermedad *

Estado	Características histopatológicas
I	Infiltrado inflamatorio perifolicular y perversacular inespecífico, formación de granulomas "tuberculoideos", células epiteloides, linfocitos y algunas células gigantes multinucleadas Vasos dilatados y congestionados
II	Focos de neutrófilos intrafoliculares
III	Hipertrofia difusa del tejido conectivo, hiperplasia de glándulas sebáceas, numerosas células gigantes multinucleadas de tipo cuerpo extraño
IV	1 Tipo glandular hiperplasia marcada de glándulas sebáceas 2 Tipo fibroso: hipertrofia del tejido conectivo con hiperplasia sebácea discreta 3 Tipo cuperosis: edema del tejido conectivo y ectasias venosas

* Tomado de Fitzpatrick T. Color atlas and synopsis of clinical Dermatology. In Rosacea. Fourth edition. 2001. Pag 8-9.

Diagnóstico

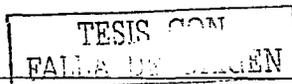
La rosácea típicamente afecta las convexidades del área centrofacial. La presencia de uno más de los siguientes signos con una distribución centrofacial es sugestivo de rosácea. Estos signos son comúnmente transitorios y cada uno puede presentarse en forma independiente.

Características primarias

- Eritema facial transitorio. Historia de rubefacción frecuente.
- Eritema no transitorio. Enrojecimiento persistente facial es el signo más frecuente de rosácea.
- Pápulas y pústulas. Pápulas hemisféricas eritematosas con o sin pústulas. También puede haber lesiones de aspecto nodular.
- Telangiectasias: Son muy frecuentes aunque no necesarias para el diagnóstico.

Características secundarias

- Sensación de ardor. Puede ocurrir con o sin escama o inflamación, especialmente en la región malar (Tabla V).
- Placas eritematosas.
- Xerosis. La región centroracial puede tener un aspecto escamoso que semeja la piel seca y lo que sugiere que coexiste una dermatitis seborreica. Esta xerosis puede estar asociada con ardor o prurito.
- Edema. Puede acompañar o presentarse posterior al eritema facial prolongado. Es un edema transitorio, con un aspecto infiltrado. Este último generalmente en una secuela de la rosácea pápulo-pustular.
- Manifestaciones oculares: Son frecuentes la severidad de las lesiones oculares no tiene relación con las manifestaciones cutáneas.



Tratamiento de la rosácea asociada a demodicidosis

- Localización extrafacial. La frecuencia es baja, puede o no ir acompañada de manifestaciones faciales.
- Cambios fimatosos. Incluye orificios foliculares dilatados, piel de aspecto infiltrado o fibroso. El rinofima es la forma más común.⁴¹

Tabla V. Guía para el diagnóstico de rosácea*

Presencia de una o más de las siguientes características primarias

Eritema transitorio o "flushing"

Eritema persistente

Pápulas y/o pústulas

Telangiectasias

Puede incluirse uno o más de las siguientes características secundarias

Ardor o sensación de quemadura

Placas eritematosas

Presencia de escama

Edema

Manifestaciones oculares

Localización extrafacial

Fimosis

*Tomado de Wilkin J, Dahl M, Detmar M, et al. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. J Am Acad Dermatol 2002;46:584-7

Diagnóstico diferencial clínico

Acné

Se confunde frecuentemente con rosácea, especialmente en adultos jóvenes. En estos pacientes se observan comedones y no tiene síntomas oculares. El uso de esteroides tópicos en la cara puede inducir una erupción acneiforme que semeja rosácea pápulo-pustular. La dermatitis acneiforme inducida por esteroides tiene topografía principalmente perioral. Esta distribución y la historia de aplicación de esteroides puede ayudar a diferenciar ambas entidades.

Las fotodermatosis que son exacerbadas o desencadenadas por exposición solar tienen lesiones cutáneas semejantes a la rosácea. Estas enfermedades pueden distinguirse de la rosácea por la topografía en áreas fotoexpuestas, no solo en la cara.

En pacientes con eritema malar secundario a lupus eritematoso, pueden presentarse lesiones de aspecto papular, aunque no se observan pústulas. Ocasionalmente la rosácea con componente granulomatoso es difícil de distinguir de la sarcoidosis facial. En estas ocasiones es necesaria la biopsia incisional para establecer el diagnóstico.

Una historia clínica cuidadosa puede distinguir entre rosácea y conjuntivitis alérgica en pacientes con conjuntivitis recurrente o blefaritis. Las manifestaciones cutáneas confirman el diagnóstico. La dermatitis seborreica tiene alteraciones cutáneas similares, pero con un patrón distintivo de afección a piel cabelluda, cejas y pliegues nasogenianos.

Demodicidosis

Es difícil separarlas por completo, pues su aspecto clínico es muy parecido. El hallazgo de abundantes ácaros y la falta de respuesta al tratamiento exclusivo con antibióticos para la rosácea, hace pensar en esta entidad.

Finalmente, pacientes que presentan eritema facial anormalmente severo necesitarán ser evaluados para descartar mastocitosis o síndrome carcinoide, particularmente si el eritema es sistémico o no tiene un factor desencadenante evidente. En el síndrome carcinoide coexisten síntomas gastrointestinales y cardiopulmonares asociados. El diagnóstico diferencial se resume en la tabla VI.

El diagnóstico diferencial de rosácea ocular incluye: blefaroqueroconjuntivitis estafilocócica, dermatitis seborreica de los párpados y carcinoma de la glándula sebacea.^{13,19,43}

Tabla VI. Diagnóstico diferencial*

<i>Dermatitis acroiforme</i>	<i>Lupus eritematoso sistémico</i>
Del adulto	
Inducida por medicamentos	<i>Sarcoidosis</i>
Inducida por esteroides	<i>Conjuntivitis alérgica</i>
<i>Fotodermatitis</i>	<i>Dermatitis seborreica</i>
Prúnigo actínico	<i>Mastocitosis</i>
Erupción polimorfa luminica	<i>Síndrome carcinoide</i>

* Tomado de: Ulrich W. Rosacea: A Common, Yet Commonly Overlooked, Condition. *Am Fam Physician* 2002;66:435-40,442

Evolución y pronóstico

Las recurrencias son comunes. En algunas ocasiones la enfermedad después de algunos años desaparece espontáneamente. Los hombres, rara vez las mujeres, pueden desarrollar rinofima.

Los pacientes con rosácea sufren de estigmas emocionales y sociales. Son pacientes con autoestima baja. Refieren ansiedad o incomodidad al presentar episodios de eritema facial en situaciones sociales. Experimentan disminución

Tratamiento de la rosácea asociada a demodicidosis

de la libido a causa de las alteraciones faciales. Muchas veces la enfermedad les impide alcanzar sus objetivos profesionales.⁴³

Tratamiento de la rosácea cutánea

El objetivo del tratamiento va encaminado al control, más que a la erradicación de la enfermedad.

Medidas generales

Los pacientes deben ser aconsejados para evitar factores o situaciones que empeoran la enfermedad, tales como ingesta de bebidas calientes o alcohol, permanecer expuestos a temperaturas extremas, uso de cremas o de corticoesteroides tópicos etc. (Tabla VII).⁴³

Tabla VII. Factores que exacerban la rosácea*

Factor agravante	Porcentaje (%)
Exposición a la luz solar	61
Estrés emocional	60
Clima cálido	53
Alcohol	45
Comidas condimentadas	43
Ejercicio	39
Viento	39
Baños calientes	37
Clima frío	36
Bebidas calientes	36
Productos para el cuidado de la piel	24

*Porcentaje de pacientes con rosácea que refieren estos factores como desencadenantes de un brote, basado en la evaluación de 100 pacientes—. *Tomado de: Bunt W. Rosacea: A Common, Yet Commonly Overlooked, Condition. Am Fam Physician 2002;66:435-40,442.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Se debe recomendar siempre un protector solar de tipo pantalla y protección física, así como el uso de lentes especiales con filtros UVB.

La Sociedad Nacional de Rosácea de los Estados Unidos sugiere que existen algunos elementos que exacerban la rosácea, los cuales se enlistan a continuación

Alimentos.- Hígado, yogurt , crema amarga, queso (excepto el requesón), chocolate, vainilla, salsa de soya, extracto de levadura(el pan es aceptable) vinagre, berenjena, aguacates, espinacas, habas, lima, chícharos, frutos agrios incluyendo tomates, plátanos, ciruelas rojas, pasas, higos, alimentos picantes y demasiado calientes, especialmente alimentos enlatados y con alto contenido de histamina .

Bebidas.- Alcohol (especialmente el vino rojo, cerveza, ginebra, vodka o champaña), bebidas calientes como el chocolate, café y té.

Influencias Emocionales.-Tensión y la ansiedad.

Productos de uso cosmético.- Cosméticos y aerosoles para el cabello, especialmente los que contiene alcohol, avellana o fragancias.

Temperatura - Sauna, baños calientes, ambientes excesivamente calientes.

Tiempo - sol, viento fuerte, frio, humedad.

Drogas.- Vasodilatadores, esteroides tópicos.

Condiciones Médicas.- Gripe o cualquier enfermedad ligada a fiebre, menopausia, tos crónica.

Esfuerzos Físicos.- Ejercicio o trabajo intenso.

Tratamiento tópico

El tratamiento tópico de la rosácea es generalmente menos exitoso que el tratamiento sistémico. El metronidazol tópico a concentración de 0.75% en gel

o crema ha resultado ser excelente en la inducción hacia remisión de la enfermedad. Este fármaco imidazólico bloquea eventos que conducen a inflamación y a vasodilatación. No tiene acción directa sobre las telangiectasias; sin embargo, si el control del eritema se mantiene durante largos períodos se previene la formación de más ectasias vasculares.⁵²

Ácido azelaico: En un estudio aleatorizado, doble-ciego se demostró que el ácido azelaico era tan efectivo como el metronidazol tópico y que tiene efectos secundarios comparables.⁵³

El ácido retinoico al 0.1% tiene también respuesta efectiva para rosácea pápulo-pustular, aunque puede exacerbar el eritema y las telangiectasias.²⁰

Los esteroides tópicos deben ser evitados en el tratamiento de la rosácea, su utilización, incluso los de baja potencia produce un síndrome rosácea-like, que puede empeorar una rosácea preexistente, retardar la mejoría de la enfermedad e inducir brotes por varios meses.^{13,34,43}

Tratamiento sistémico

Tetraciclinas

El mecanismo de acción no está aún bien entendido, aunque se ha visto que la enfermedad mejora con su administración en un gran porcentaje de los casos. La dosis recomendada es de 250 mg cada 6 horas las primeras 3 a 4 semanas, posteriormente se ajusta la dosis según la evolución clínica. La

doxiciclina y la minociclina (50-100mg c/12hrs) son también efectivas y tienen la ventaja de poder espaciar horarios y no tiene tantos problemas para su absorción. Los pacientes que no toleran la ingesta de tetraciclinas pueden beneficiarse con la utilización de la eritromicina. El empleo de estos antibióticos se basa en el efecto antiinflamatorio que ejercen. ⁵⁴

La isotretinoína oral, en dosis iguales a las utilizadas para el tratamiento del acné, ha demostrado ser muy efectiva en las lesiones inflamatorias, el eritema y para disminuir el rinofima ³¹. Los retinoides parecen modular la expresión de los factores de crecimiento endotelial y esto puede explicar el beneficio terapéutico de los mismos. No se observan efectos benéficos en cuanto a disminución de las telangiectasias. La isotretinoína oral es una adecuada opción terapéutica en los casos severos o resistentes al tratamiento convencional a una dosis estándar de 0.5 mg/kg/día, a 0.1-0.2 mg/kg/día o incluso la minidosis de 2.5-5 mg/día, durante cuatro a seis meses. En otro esquema se manejan 10 mg tres días/semana por dos a tres meses, seguido por 10 mg dos días/semana durante el mismo tiempo, terminando en 10mg/una vez a la semana por un periodo igual ^{31,55}

Otro medicamento que ha sido utilizado es el metronidazol por vía oral (250mg/12h), aunque los numerosos efectos secundarios de éste (neuropatías y reacciones con el alcohol) hacen preferible su administración por vía tópica (0.75-2). El metronidazol oral requiere 4-8 semanas para alcanzar su efecto máximo y debe su acción a su actividad antiinflamatoria más que antiparasitaria. ³¹

Tratamiento del eritema y rubefacción:

Los antibióticos tópicos y sistémicos son inefectivos en el tratamiento del eritema y rubefacción. La medida más efectiva para evitarlos es la prevención.

TESIS CON
FALLA DE CUBIEN

Bajas dosis de clonidina (0.05mg dos veces al día) puede ser efectiva especialmente en mujeres postmenopausicas^{56,57}. Un betabloqueador no selectivo como el propanolol a dosis de 80-240mg al día puede ser también de utilidad.⁵⁵

Tratamiento de las telangiectasias

Uno de los problemas más difíciles en la rosácea es erradicar el las telangiectasias. Se pueden utilizar cosméticos de tono verde para enmascararlas y el tratamiento con rayo láser de luz pulsada puede ser efectivo en casos avanzados. En ocasiones pueden quedar áreas de hiperpigmentación en 5 a 20% de los pacientes pero son temporales. A veces es necesario repetir el tratamiento.³⁴

Tratamiento del rinofima

El estadio inicial del rinofima puede responder bien a antibióticos sistémicos, pero en casos avanzados deben ser tratados con cirugía, esta incluye dermoabrasión, criocirugía, excisión del tejido hipertrofico con electrocirugía o con rayo láser.^{58,59,60}

Tratamiento de la rosácea ocular

El manejo de la rosácea ocular varía dependiendo de las manifestaciones clínicas. Las tetraciclinas y la doxiciclina han sido estudiadas clínicamente para el tratamiento de estos casos. En un estudio reciente en los que se incluyeron 24 pacientes la tetraciclina y la doxiciclina demostraron ser efectivas. La tetraciclina redujo los síntomas más rápidamente que la doxiciclina, mientras que la esta tiene la ventaja de ser mejor tolerada. Las dosis utilizadas son la misma que para la enfermedad cutánea. A excepción de la neovascularización corneal , todos los signos de rosácea ocular responden a tetraciclinas dos semanas después de iniciado el tratamiento.^{24,28}

Además de la terapia con antibióticos es importante recomendar la higiene de los párpados con jabones suaves como shampoo para bebé diluido o jabones para ojos disponibles comercialmente. Algunos oftalmólogos recomiendan el uso de un ungüento bacteriostático por la noche.

El uso racional de corticoesteroides puede ser de utilidad en casos de enfermedad inflamatoria severa. Los pacientes deben ser monitorizados estrechamente.⁴³

DEMODOX Y ROSACEA. ASOCIACION

Estudios clínicos

El *Demodex folliculorum* es un ácaro transparente, de 0.3 mm de longitud, que parasita de forma asintomática los folículos humanos pilosebáceos. La proporción de portadores de *Demodex* (prevalencia) aumenta con la edad. Se han descrito diferentes índices de prevalencia en distintos grupos de edad³.

El papel patogénico del *Demodex* es aún controversial. Hasta la fecha se ha implicado su desarrollo en la rosácea seca, rosácea eritemato-escamosa "plitiriasiforme", en la variedad papulo-pustulosa y/o granulomatosa, incluyendo la localización en la piel cabelluda, en pápulas inflamatorias aisladas y en algunos casos de blefaritis. Es difícil establecer el papel patogénico del *Demodex folliculorum* en la rosácea debido a la localización de la enfermedad y el carácter obligatorio del parásito. Aunque la rosácea es una dermatosis benigna principalmente localizada en la cara, es difícil justificar la realización rutinaria de una biopsia para estudiar la enfermedad. Además, como el *Demodex folliculorum* es un parásito obligatorio, no puede crecer *in vitro*, haciendo la infestación masiva experimental imposible. La mera detección

de su presencia no es prueba de patogenicidad. Se considera que juega un papel patogénico cuando se encuentra en gran número y cuando se sitúa a nivel dérmico.

Se ha demostrado la presencia del *Demodex Folliculorum* en el folículo piloso de los pacientes afectados por rosácea papulo-pustulosa, así como en formas de rosácea más graves, como rosácea granulomatosa, rosácea fulminans o rosácea asociada a Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida.

Grosshans en 1974 consideró la posibilidad de que los granulomas observados en rosácea granulomatosa se debieran a un tipo de hipersensibilidad retardada frente al *Demodex folliculorum*. Amichai y colaboradores encontraron fragmentos de *Demodex folliculorum* en el folículo pilosebáceo. Se describe el caso de un paciente del sexo femenino de 25 años de edad con una dermatosis que afectaba las mejillas, constituida por pápulas de 2 mm. Presentaba además blefaritis y chalazión. La biopsia de piel demostró folículos pilosos dilatados que conteniendo estructuras de *Demodex folliculorum*. Se observó un infiltrado histiocitario con pocas células gigantes rodeadas por linfocitos y agrupados formando granulomas de tipo cuerpo extraño, sin áreas de necrosis caseosa. El tratamiento con minociclina oral y con clindamicina tópica fue eficaz.⁹³

Sibenge y colaboradores estudiaron el flujo sanguíneo en la piel afectada y el papel del *Demodex Folliculorum* en la rosácea. Se estudiaron 108 pacientes con rosácea. Se valoró el flujo sanguíneo facial utilizando fluometría láser-doppler. La presencia de *Demodex* fue determinada por microscopia de luz de las muestras cutáneas. La incidencia fue idéntica en ambos sexos. El pico de incidencia se encontraba entre la cuarta y en la séptima décadas de la vida. Se observó linfedema en 26 pacientes. El rínofima estaba presente en 15 pacientes varones. Once pacientes eran de raza negra. La fluorometría con láser-doppler mostró que el flujo sanguíneo en la piel afectada era de tres a cuatro veces superior que en la piel sana. El *Demodex folliculorum* se detectó en 20 de los 25 pacientes con rosácea estudiados y sólo en 2 de los 20

controles sanos. Se demostró así que los vasos sanguíneos dérmicos papilares están dilatados en la rosácea. El *Demodex folliculorum* se encontró en la mayoría de los pacientes con rosácea.⁵⁰

Basta y colaboradores⁶⁴ en 1992 estudiaron 50 pacientes con rosácea (30 mujeres y 20 hombres) con la intención de relacionar los lípidos de la superficie cutánea, la infestación por *Demodex Folliculorum* y el uso de un tratamiento corticosteroideo previo con el desarrollo de granulomas tuberculoideos. Se observaron tres tipos de patrón histológico.

1. Dermatitis crónica de tipo rosaceiforme. Se encontraron afectados a 15 pacientes (30%).
2. Se detectaron granulomas compuestos por células epitelioides en 16 (32%); tres mujeres de este grupo mostraban necrosis caseosa asociada a granulomas tuberculoideos.
3. También se observaron abscesos perifoliculares en 19 pacientes (38%).

El *Demodex Folliculorum* se detectó en 43 de los pacientes (86%), mucho más que en el grupo control. Bajas cantidades de lípidos determinaban una mayor incidencia de *Demodex Folliculorum*. El *Demodex Folliculorum* se detectó con más frecuencia en los pacientes que habían aplicado previamente corticosteroides tópicos (en un 91,9%). En los casos reportados el tratamiento con tetraciclina oral dio excelentes resultados en el 90% de los pacientes.

Forton y colaboradores practicaron biopsias estandarizadas superficie (1 cm²) en la mejilla de 49 pacientes con rosácea y en 45 pacientes control. Se encontró densidad promedio de *Demodex Folliculorum* de 0.7 en los controles, el 98% de los cuales mostraba menos de cinco *Demodex* por cm². La densidad de *Demodex* era significativamente superior en los pacientes con rosácea (media 10.8/cm²; p<0.001) respecto a los controles. Se confirma la presencia de una elevada densidad de *Demodex folliculorum* en la rosácea pápulo-pustulosa apoyando el papel patogénico de este parásito en esta enfermedad.

La biopsia estandarizada de superficie es una prueba diagnóstica útil en la rosacea pápulo-pustulosa con un 98% de especificidad cuando la densidad del *Demodex* es superior a 5/cm².¹⁵

Se sabe y está bien establecido que estos ácaros pueden infestar las glándulas de Meibomio y los folículos pilosebáceos del párpado. La microscopia de barrido revela la presencia de *Demodex folliculorum* en la superficie de la piel del párpado.¹⁶

Bonnar y colaboradores compararon la densidad de población del parásito en la piel facial de distintos tipos de rosácea con la piel de individuos control. Los autores valoraron también la efectividad de las tetraciclinas en cuanto a la población de ácaros. Se incluyeron 42 pacientes con rosácea. Se determinó el número de ácaros en una biopsia estandarizada de superficie (1cm²). El número promedio de ácaros era de 49.8 en pacientes con rosácea y de 10.8 en los sujetos control ($p < 0.001$). La densidad más alta de demodex se localizó en las mejillas. Se encontró un aumento estadísticamente significativo de ácaros en los distintos subgrupos de rosácea, siendo más frecuente en aquellos pacientes que presentaban rosácea y antecedentes de haber utilizado corticoides. Tras la administración sistémica durante un mes de tetraciclinas no se observó diferencia significativa en cuanto a la densidad del demodex. Estos parásitos actúan como patógenos en la rosácea, bloqueando el folículo piloso y comportándose como vectores de microorganismos.³¹

Díaz-Pérez encontró un aumento estadísticamente significativo de *Demodex* en la rosácea comparado con sujetos control y con los pacientes con dermatitis seborreica. Demostró que el tiabendazol tópico es un medicamento tan efectivo como las tetraciclinas o el metronidazol. El tiabendazol tópico reduce significativamente la población de *Demodex* comparado con tetraciclinas⁶⁵.

Hoekzema y colaboradores describen el caso de un paciente de sexo masculino de 75 años de edad, que presentó una dermatosis sugestiva de rosacea fulminans. Se detectaron numerosos ácaros de *Demodex folliculorum* en las escamas y en las pústulas. El estudio histológico demostró la presencia de los ácaros en los folículos pilosebáceos y en la dermis. Los ácaros a nivel

de la dermis estaban rodeados por polimorfonucleares e histiocitos, o por un infiltrado granulomatoso con células gigantes multinucleadas de tipo cuerpo extraño que habían fagocitado los parásitos. El paciente respondió favorablemente a la combinación de metronidazol tópico y sistémico.

El tratamiento convencional de la rosácea incluye evitar los factores de riesgo, antibióticos y en situaciones muy severas se ha utilizado el isotretinoína.⁶⁶

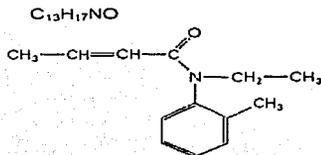
Al tomar importancia el Demodex en la patogenia de la rosácea se ha estudiado en profundidad, la eficacia del metronidazol oral⁶⁷ y tópico^{68,69} frente al Demodex.

El papel patogénico del *Demodex folliculorum* no está completamente definido en la rosácea aunque si se ha demostrado una relación directa, dada la presencia del parásito en el folículo y su buena respuesta frente agentes terapéuticos con actividad acaricida.

CROTAMITON

El crotamitón es un aceite incoloro o amarillo pálido, con olor parecido al de las aminas. Es soluble en alcohol y metanol. Es una mezcla de isómeros *cis* y *trans*. Su peso molecular es de 203,38. Tiene propiedades acaricidas y antipruriginosas. Cien gramos de crema contiene 10 gramos de crotamitón. Su fórmula del es N-etil-N-(o-metilfenil)-2-butenamida (figura 6).⁷⁰

FORMULA:



ESTRUCTURA

Figura 6. Fórmula del crotamitón

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Farmacocinética. Se absorbe rápidamente por la piel humana y permanece por lo menos 24 horas.

Farmacodinamia: Es un agente acaricida, efectivo sobre el sistema motor de los ácaros, induciendo su destrucción. Tiene además efecto bacteriostático y contra estreptococo, que puede ser favorable en caso de impétigo secundario agregado.

INDICACIONES

Es útil en el tratamiento de la escabiasis y tratamiento sintomático del prurito, también tiene acción pediculicida.

CONTRAINDICACIONES

No debe ser aplicado localmente en pacientes que desarrollen hipersensibilidad o alergia a los componentes de la fórmula o en quienes manifiesten dermatitis por contacto irritativa a medicamentos tópicos.

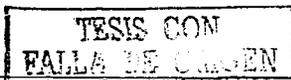
PRECAUCIONES Y RESTRICCIONES DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Como en todo tratamiento medicamentoso, el crotamitón se administrará con precaución durante el embarazo, especialmente en los tres primeros meses. Se desconoce si la sustancia activa pasa a la leche materna. En todo caso, las madres lactantes deben evitar aplicarse crotamitón alrededor de los pezones.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Si se desarrolla dermatitis por contacto a irritante primario o alérgica el tratamiento debe suspenderse y tratar la reacción secundaria en forma apropiada.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS: No se conocen hasta la fecha.



Tratamiento de la rosácea asociada a demodicidosis

PRECAUCIONES

El crotamiton no debe ser aplicado en la mucosa ocular ni oral ya que puede causar irritación. No debe aplicarse sobre piel inflamada o exulcerada. Ni en zonas extensas en niños.

PRECAUCIONES EN RELACION CON CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y FERTILIDAD

No se conocen, no se han llevado a cabo estudios a largo plazo.

DOSES Y VIA DE ADMINISTRACION

En escabiasis:

Por vía tópica se da un masaje circular suave en todo el cuerpo del cuello hacia abajo, con atención especial a pliegues cutáneos. Se aconseja una segunda aplicación 24 horas después. La ropa del paciente y la ropa de cama deben cambiarse al día siguiente. Se debe tomar un baño 24 horas después de la última aplicación.

En prurito:

Masaje gentil sobre la zona afectada hasta que el medicamento sea completamente absorbido.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En demodicosis

Aplicación nocturna después de haber lavado la cara con agua y jabón. Asear al día siguiente.

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

En caso de intoxicación aguda por ingesta accidental, pueden presentarse vómito, irritación bucal, del esófago u mucosa gástrica y existe el riesgo de anemia en caso de ingesta accidental o absorción cutánea excesiva. No deben utilizarse laxantes oleosos. En caso de la aplicación accidental en cara, ojos, mucosas o meato uretral, enjuagar con abundante agua. Para el manejo de los signos y síntomas que se presentan por ingesta y/o exposición accidental al producto se aplicaran medidas generales de acuerdo a los datos clínicos presentados por el paciente.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BENZOATO DE BENCILO

DESCRIPCION:

El benzoato de bencilo es un agente acaricida y pediculicida. Cada 100ml de emulsión dérmica contiene 25 gramos de benzoato de bencilo. Es un líquido oleoso o de hojuelas, ligeramente aromático con sabor penetrante, funde a 21 °C con un punto de ebullición a 323-324 °C, su densidad es de 1.118. Presenta la siguiente estructura química (Fig 7).⁷¹

FORMULA: $C_{14} H_{12} O_2$

ESTRUCTURA

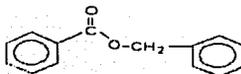


Figura 7. Fórmula del benzoato de bencilo

Presentación

Cada 100 mililitros de emulsión dérmica contienen:

Benzoato de bencilo..... 25 gramos

Vehículo, c. b. p.

Cada 100 gramos de cold cream contienen:

Benzoato de bencilo..... 25 gramos*

*Para fines del protocolo se utilizó esta fórmula

INDICACIONES TERAPÉUTICAS: Indicado para el tratamiento de la escabiasis y de la pediculosis en sus variedades *pubis* y *capitis*, así como en la profilaxis de convivientes y contactos.

FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA

El benzoato de bencilo es un líquido oleoso, ligeramente aromático, que en forma tópica posee acción acaricida contra *Sarcoptes scabiei* y acción tóxica sobre *Pediculus capitis* y *Pediculus pubis*, destruye al parásito y sus huevecillos por lo que es usado para el control de las infestaciones por éstos en el hombre, así como la profilaxis de contactos y convivientes de los pacientes. No existe evidencia de su absorción a través de la piel en cantidades capaces de producir una intoxicación sistémica en el hombre, su mecanismo de acción es desconocido.

CONTRAINDICACIONES

Su empleo está contraindicado cuando la piel presenta quemaduras, abrasiones extensas, inflamación y/o irritación, tampoco debe emplearse en cara y mucosas

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:

Su administración durante el embarazo y la lactancia queda a juicio del médico, ya que hasta la fecha no se han reportado efectos en el período embrionario y la lactancia.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

En pacientes con piel delicada pueden presentarse ardor y prurito, excepcionalmente se ha reportado dermatitis por contacto con aplicaciones repetidas.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO: No se han reportado a la fecha.

PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENÉISIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENÉISIS Y SOBRE LA FERTILIDAD: No se han reportado hasta la fecha.

DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION

Se administra en forma tópica, en capa delgada y uniforme.
Adultos: 90 a 120 ml por dosis

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Niños: 60 a 90 ml por aplicación.

En escabiasis:

Administrar primeramente baño con agua caliente y utilizar jabón suave. Una vez seca la piel extender la emulsión en las regiones afectadas, cuidando no dejar sitio enfermo sin cubrir y respetando cara, mucosas y área genital; se aplica una segunda capa cuando la primera esté seca, dejando ésta durante 24 horas.

Al finalizar este tiempo el paciente debe bañarse y ponerse ropa limpia. Si persiste la infestación se repite el tratamiento a los 8 días, en caso de presentar nuevas lesiones. En caso de desarrollar infección asociada, se utilizan antibióticos a juicio del médico. No aplicar en pezones de madres lactando, ni en las manos de niños pequeños y lactantes.

En demodicidosis:

Aplicación nocturna después de haber lavado la cara con agua y jabón. Asear al día siguiente.

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:

En caso de ingesta accidental produce relajación de la fibra muscular intestinal, vascular, de conductos biliares y uretra. Por lo que, en caso de ingesta accidental, se debe provocar el vómito y practicarse un lavado gástrico con agua salina o carbón activado. No deben utilizarse laxantes oleosos. En caso de la aplicación accidental en cara, ojos, mucosas o meato uretral, enjuagar con abundante agua. Para el manejo de los signos y síntomas que se presentan por ingesta y/o exposición accidental al producto, se aplican medidas generales de acuerdo a los datos clínicos presentados por el paciente.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PROTOCOLO DE ESTUDIO

**ESTUDIO COMPARATIVO SOBRE LA EFICACIA Y
SEGURIDAD DEL CROTAMITON VERSUS BENZOATO
DE BENCILO EN EL TRATAMIENTO DE LA ROSACEA ASOCIADA A
DEMODECIDOSIS**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Se considera que la piel humana tiene menos de 5 ácaros por centímetro cuadrado en áreas seborreicas como la frente, mejillas y dorso de la nariz, sin embargo en pacientes con rosácea se han encontrado cifras muy superiores a las consideradas normales. Se ha observado en estudios recientes que el tratamiento acaricida facilita el control de la enfermedad al disminuir la población de ácaros a niveles normales.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Cual de los medicamentos, crotamitón o el benzoato de bencilo es más efectivo y mejor tolerado como tratamiento para la demodicidosis asociada a rosácea?

JUSTIFICACIÓN

La literatura reporta la asociación de varias entidades dermatológicas con el aumento en la población del *Demodex folliculorum*. El ejemplo clásico es la rosácea, que al recibir tratamiento adicional para eliminar éste parásito, el tiempo de duración se acorta mejorando así los resultados clínicos. El crotamitón y el benzoato de bencilo son los acaricidas utilizados con mayor frecuencia con escasos efectos colaterales, sin embargo no existen estudios

comparativos hasta el momento que demuestren su eficacia o superioridad entre ambos. El presente estudio pretende identificar cuál de éstos medicamentos es el manejo complementario más adecuado para el tratamiento de la rosácea asociada a demodexidosis.

OBJETIVO GENERAL

Comparar la eficacia terapéutica y tolerabilidad del crotamitón contra el benzoato de bencilo en el tratamiento de la rosácea asociada a demodexidosis.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Evaluar el efecto acaricida de los medicamentos estudiados mediante biopsia de superficie.
2. Evaluar el tiempo de respuesta terapéutica de cada uno de los medicamentos en relación a la densidad de ácaros por centímetro cuadrado en biopsias de superficie seriadas
3. Corroborar la utilidad de la segunda biopsia de superficie para determinar la densidad de demodex folliculorum en comparación con la biopsia inicial.
4. Evaluar las reacciones o efectos secundarios locales debidos al uso de los tratamientos.
5. Conocer las características epidemiológicas de los pacientes con rosácea asociada a demodexidosis.

DISEÑO DEL ESTUDIO

A. Tipo de estudio: Se realizó un estudio experimental doble ciego, longitudinal, prospectivo.

B. Población en estudio: Se incluyeron 31 pacientes con rosácea asociada a demodicidosis provenientes de la consulta externa del

Centro Dermatológico Pascua en el periodo comprendido entre mayo y octubre de 2002, estudiados y tratados por 45 días.

• **Criterios de inclusión**

1. Pacientes con rosácea mayores de 18 años sin importar sexo.
2. Sin tratamiento previo en los últimos 30 días.
3. Biopsia de superficie que demuestre la presencia de Demodex folliculorum mayor a 5 ácaros/cm²

• **Criterios de exclusión**

1. Se excluirán a los pacientes que hayan utilizado cualquier medicamento 30 días antes del inicio del estudio.
2. Pacientes que ameriten tratamientos tópicos como esteroides, retinoides, peróxido de benzoilo, etc.
3. Pacientes que ameriten tratamiento sistémico de cualquier tipo.
4. Pacientes con alteraciones psiquiátricas.
5. Pacientes con biopsia de superficie negativa (< 5 cm²)

• **Criterios de eliminación**

1. La suspensión o incumplimiento del tratamiento

2. Inasistencia a las citas de control
3. Administración de cualquier medicamento proscrito durante el estudio.
4. Pacientes con alguna enfermedad agregada o embarazo durante el tiempo de estudio y que requiera tratamiento médico o quirúrgico.
5. Muerte de los pacientes antes de finalizar el estudio.

• **Criterios de interrupción antes de finalizar el estudio**

1. Interrupción voluntaria del tratamiento.
2. Reacción secundaria severa atribuible a los fármacos en estudio.

C. Grupos de estudio:

Los pacientes fueron asignados en forma aleatoria en cada uno de los dos grupos a evaluar. El primer grupo recibió crotamitón 10% y el segundo grupo benzoato de bencilo al 25%.

D. Variables: Se tomaron en cuenta las siguientes variables

- a. Edad del paciente
- b. Sexo
- c. Topografía de la enfermedad
- d. Variedad clínica
- e. Tratamiento previo con corticoesteroides tópicos
- f. Número de ácaros por centímetro cuadrado en segunda biopsia de superficie

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

E. Material y métodos

Se incluyeron en el estudio 34 pacientes provenientes de la consulta externa del Centro Dermatológico Pascua que reunieron los criterios de inclusión. Dichos pacientes fueron estudiados y tratados en un periodo de 45 días. A cada uno de los 34 pacientes se les realizó historia clínica dermatológica y

biopsias de superficie previo consentimiento informado y registro en cédula de recolección de datos (anexos 1 y 2)

La densidad de demodex folliculorum por centímetro cuadrado fue tomada de acuerdo a la técnica estandarizada, la cual consiste en colocar una gota de cianoacrilato (Kola-Loca) sobre un portaobjetos marcado con dos cuadros de 1cm² para posteriormente presionar firmemente sobre la piel de la mejilla previamente marcado con tinta indeleble durante 30 segundos. Posteriormente se despega la laminilla mediante una tracción paralela a la superficie cutánea observando la parte más superficial del estrato córneo adherida a ella. Se tomó posteriormente una segunda biopsia en el mismo sitio. Se agregan 3 gotas de aceite de inmersión y se coloca el cubreobjetos para estudiar la muestra en una magnificación de 10 a 40X al microscopio de luz. Se cuenta el número de ácaros se sobre una superficie de 1 cm², el diagnóstico de demodicidosis se hace al observar mas de 5 ácaros por centímetro cuadrado.

Se incluyeron 34 pacientes los cuales fueron asignados en forma aleatoria en dos grupos. El grupo I recibió tratamiento a base de crotamitón crema al 10% para aplicarse en forma tópica en las áreas afectadas una vez por la noche previo aseo de cara con un jabón neutro por 45 días. El grupo II recibió tratamiento con benzoato de bencilo crema al 25% para aplicación tópica en las áreas afectadas una vez por la noche previo aseo de cara por 45 días.

TESIS CON
FALLA DE CALIDAD

El seguimiento fue llevado a cabo cada 2 semanas por 45 días en ambos grupos determinando respuesta terapéutica mediante biopsias de superficie y la tolerancia al medicamento mediante interrogatorio y exploración física.

F. Métodos matemáticos para el análisis de datos

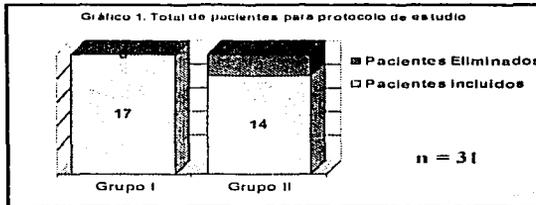
El presente estudio utilizó tanto variables cualitativas como cuantitativas. Para las variables cualitativas se utilizó la elaboración de histogramas y curvas de tendencia central para determinar promedios y grado de dispersión. Para las variables cuantitativas (vgr. determinación de la

densidad de demodex folliculorum) se llevó a cabo el cálculo de media, mediana y grado de dispersión, utilizando t de Student para determinar estadísticamente la diferencia entre grupos. Además se porcentualizaron algunos resultados para determinar el grado de mejoría aplicando nuevamente t de Student para determinar diferencia estadística.

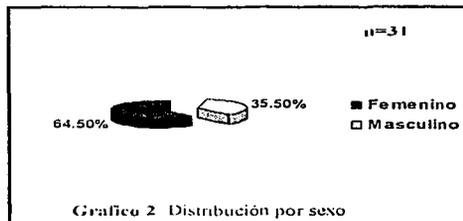
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

El número de pacientes estudiados ($n=34$) fueron divididos en dos grupos en forma aleatoria incluyendo en el grupo I a 17 pacientes los cuales recibieron crotamitón y en el grupo II para manejo con benzoato de bencilo; de éste último grupo tres pacientes fueron eliminados, dos por no completar el tratamiento y seguimiento al no acudir a sus citas asignadas, y el tercero por presentar embarazo que obligó a suspender el tratamiento reduciendo a 31 el total de pacientes sometidos a análisis, esto sin afectar el objetivo del estudio (Gráfico 1).



En relación al sexo, del total de pacientes estudiados el 64.5% ($n=20$) correspondió al sexo femenino y el 35.5% ($n=11$) al sexo masculino (Gráfica 6). La misma distribución se observó en los grupos de estudio correspondiendo al sexo femenino el 64.8% ($n=11$) en el grupo I y 64.2% ($n=9$) en el grupo II, y para el sexo masculino el 35.2% ($n=6$) en el grupo I y 35.8% ($n=5$) en el grupo II (gráficas 7 y 8).



TESIS CON
FALLA DE CUBRIR

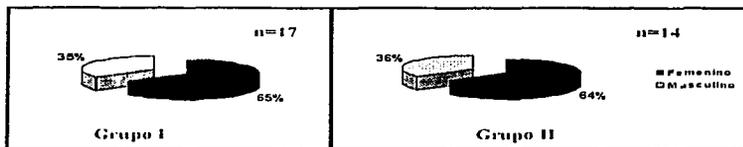


Gráfico 3. Distribución por sexo en cada grupo

La edad promedio e el grupo I fue de 34.5 años (D.S. +/- 11.2) similar a la del grupo II que fue de 34.5 años (D.S. +/- 10.6) y que no representó una diferencia estadística significativa colocando a los grupos de comparación en una zona de mayor confiabilidad (Gráfico 4).

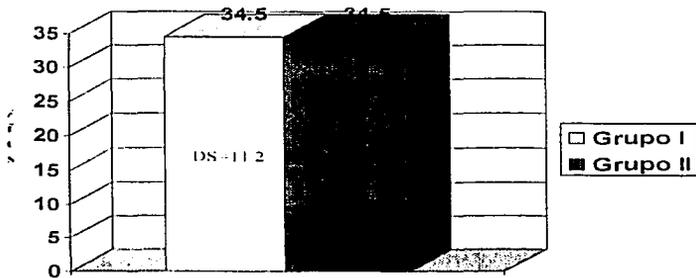


Gráfico 4. Edad por grupo de estudio

La topografía de lesión clínica presentada por los pacientes en estudio fue de 100% (n=31) en mejillas, 12.9% (n=4) en el dorso de la nariz y 16% (n=5) en la frente. La topografía presentada en cada grupo fue diferente en lo que corresponde a la frente y el dorso de la nariz (Tabla 1), no así en las mejillas en que el 100% de los pacientes mostró cambios clínicos (Gráfico 5).

Topografía	Grupo I	Grupo II	Total
Mejillas	100%	100%	100%
Dorso de la Nariz	23,9%	0%	12,9%
Frente	11,7%	35%	16%

Tabla 1. Topografía de lesión clínica

El uso previo de esteroides se encontró en un 48.3% de los pacientes estudiados, similar en ambos grupos con 52.9% para el grupo I y 46.1% para el grupo II ($p=NS$). (Gráfico 5).

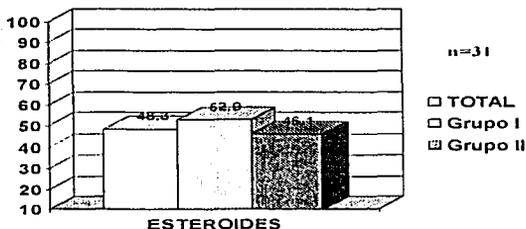


Gráfico 5. Tratamiento previo con esteroides.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Parte central del estudio fue analizar la disminución de ácaros en piel mediante biopsia de superficie para valorar en forma objetiva el efecto acaricida de los medicamentos utilizados. Se corroboró la utilidad de la segunda biopsia de superficie demostrando el aumento en la densidad de ácaros en el 100% de los pacientes en comparación con la biopsia previa en la mismo sitio, registrando en esta un promedio de 28.7 (+/- 22.33) ácaros/cm² y en la segunda biopsia 49.9 (+/-36.85) ácaros/cm² con una diferencia estadística significativa ($p=0.01$) entre estos grupos (gráfico 6).

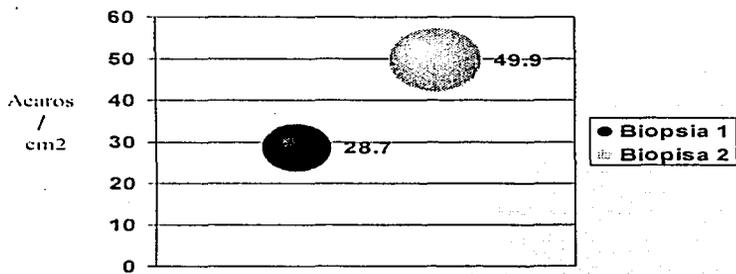


Gráfico 5. Comparativo entre primera y segunda biopsia de superficie

La biopsia de superficie mostró una disminución progresiva del número de ácaros en ambos grupos mostrada en forma individual en los gráficos 6 y 7, para el grupo I y II respectivamente, que al comparar los grupos mediante promedios se observó que los pacientes del grupo II tratados con benzoato de bencilo presentaron una disminución mayor de la población de ácaros mediante biopsia de superficie en comparación con el grupo I, además que

ésta disminución se presentó en un período menor de tiempo alcanzando los pacientes del grupo II valores normales del conteo de ácaros a la semana 4 de tratamiento mientras que el grupo I alcanza éstos valores en la semana 6 de tratamiento (Gráfico 8).

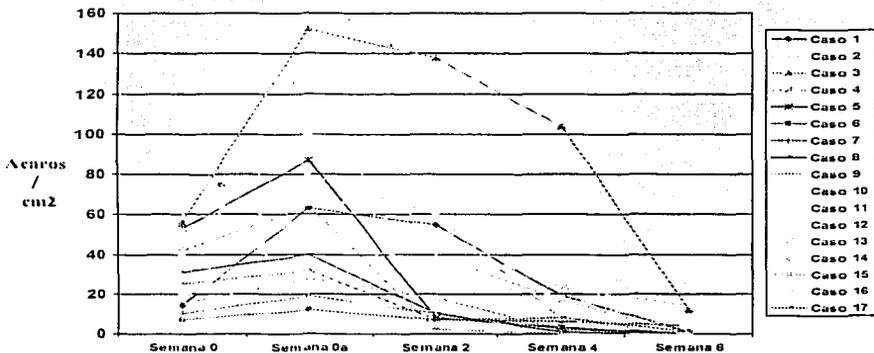


Gráfico 6. Conteo de ácaros mediante biopsia de superficie. Grupo I.

	GRUPO I		GRUPO II		
	Conteo de Acaros	Reducción Acaros	Conteo de Acaros	Reducción Acaros	t
Semana 0	56.6	0%	40.4	0%	p 0.05
Semana 2	32.29	43%	15.7	61.2%	p 0.05
Semana 4	15.4	72.8%	12.8	87.2%	p 0.05
Semana 6	2.9	94.9%	1.7	98.3%	p 0.05

Tabla 2. Disminución del conteo de ácaros. Grupo I y II

TEJAS CON
FALLA DE ORIGEN

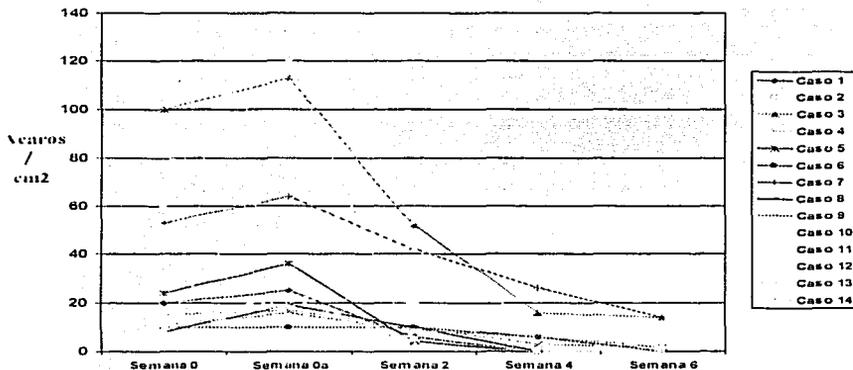


Gráfico 7. Conteo de ácaros mediante biopsia de superficie. Grupo II

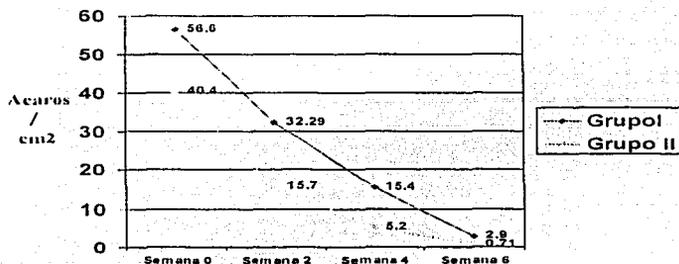


Gráfico 8. Disminución del conteo de ácaros. Grupo I y II

Estadio	Grupo I (n)	Grupo II (n)	Total	p
I	29.4% (5)	28.5% (4)	29.0% (9)	NS
II	52.9% (9)	64.2% (9)	58.0% (18)	NS
III	17.6% (3)	7.1 (1)	12.9% (4)	0.01

Tabla 3. Estado clínico de lesión.

De los 31 pacientes incluidos en el estudio el 87% presentaron estadio clínico I y II de la enfermedad, con predominio del grado II con 58% del total, sin presentar una diferencia estadística significativa entre ambos grupos. El estadio III solo se presentó en el 12.9% del total de los pacientes, presentando una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de estudio, encontrando mas pacientes con este grado clínico de enfermedad en el grupo I con 17.6% en comparación con el grupo II con solo 7.1% de los pacientes (Tabla 3). De los pacientes analizados, ninguno reportó sintomatología adversa con el uso del medicamento ni se registraron cambios clínicos que se puedan considerar efecto adverso al uso del crotamitón o benzoato de bencilo (Gráfico 9).

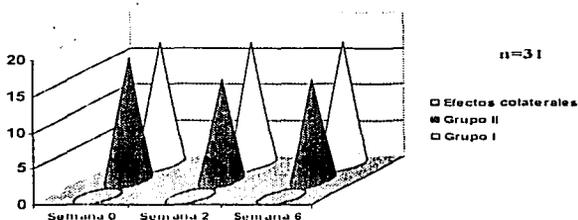


Gráfico 9. Efectos colaterales

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES

A partir de los objetivos planteados y de acuerdo a los resultados obtenidos llegamos a las siguientes conclusiones:

1. La demodocidosis asociada a rosácea en el grupo de pacientes estudiados supone que se presenta con mayor frecuencia en el sexo femenino en con una relación 1.8:1 con respecto al sexo masculino.
2. La demodocidosis asociada a rosácea es una condición que se presenta en la cuarta década de la vida con un promedio de edad de 34 años.
3. La topografía clínica mas frecuente es en las mejillas presentándose en todos los pacientes estudiados.
4. El estadio clínico más frecuente de presentación fue el estadio II ocupando cerca del 80% de los pacientes sin tener esto relación con la densidad de ácaros mediante biopsia de superficie.
5. El uso de corticoesteroides tópicos es una práctica frecuente en este tipo de pacientes siendo utilizados por cerca de la mitad de los pacientes sin que esto afecte el tratamiento posterior con acaricidas.
6. De acuerdo a lo previamente publicado la segunda biopsia de superficie obtiene una cifra de mayor confiabilidad para determinar la densidad de Demodex folliculorum en pacientes con rosácea aumentando el conteo de ácaros en promedio un 73% en la segunda biopsia con respecto a la biopsia inicial.
7. Se observó un efecto acaricida adecuado con ambos medicamentos, sin embargo los pacientes del grupo II que recibieron tratamiento con benzoato de bencilo presentaron una disminución en la densidad de ácaros más rápida alcanzando valores normales al cumplir la semana No. 4 de tratamiento en comparación con los pacientes del grupo I que alcanzaron dichos valores hasta la semana No.6.
8. Los pacientes del grupo I presentaron de inicio una densidad mayor de ácaros con respecto al grupo II, con el fin de corroborar la eficacia superior del benzoato de bencilo sobre el crotamitón se porcentualizaron los promedios de densidad de ácaros y se comparo la reducción

Tratamiento de la rosácea asociada a demodicidosis

de esta corroborando mejores resultados en relación al efecto acaricida del benzoato de bencilo erradicando el 98.3% del conteo inicial de ácaros en los pacientes.

9. No se encontraron efectos colaterales en ninguno de los grupos aunque se desconoce el motivo de suspensión de tratamiento en dos pacientes del grupo II se prefirió eliminarlos del estudio aunque podría quizás considerarse falta de adhesión al tratamiento.
10. Ambos medicamentos son eficaces para erradicar el Demodex folliculorum en pacientes con rosácea, con adecuada tolerancia y sin efectos colaterales.
11. Como punto final y de acuerdo al objetivo general del estudio concluimos que el benzoato de bencilo es un medicamento bien tolerado sin efectos colaterales y más efectivo que el crotamitón para el tratamiento de la demodicidosis asociada a rosácea.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tratamiento de la rosácea asociada a demodicidosis

ANEXO I

CUADERNO DE TRABAJO

Protocolo de Investigación

ESTUDIO COMPARATIVO SOBRE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL CROTAMITON VERSUS
BENZOATO DE BENCILO EN EL TRATAMIENTO DE LA ROSACEA ASOCIADA A
DEMODOCIDOSIS

Responsables:

Dra. MYrna Rodríguez Acar
Dra. Elizabeth Mexina Hernández

PACIENTE EN ESTUDIO NO:

TODO PACIENTE DE QUE SEA REFERIDO Y QUE CUMPLA CON LOS CRITERIOS DE
INCLUSIÓN SERA INCLUIDO EN ESTE ESTUDIO PREVIA AUTORIZACIÓN DEL PACIENTE.

NOMBRE (S): _____

APELLIDO PATERNO: _____

APELLIDO MATERNO: _____

LUGAR DE NACIMIENTO: _____

FECHA DE NACIMIENTO: _____

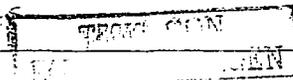
DOMICILIO: _____

TELEFONO: _____

EDAD: _____ SEXO: _____

FECHA DE REGISTRO: _____

FIRMA: _____



Tratamiento de la rosácea asociada a demodicidosis

EVALUACION INICIAL

FECHA: _____

TOPOGRAFIA:

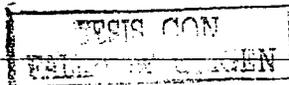
MORFOLOGÍA:

RESTO DE PIEL Y ANEXOS:

INTERROGATORIO:

Tiempo de evolución: _____
 Síntomas: _____
 Tratamiento anterior: _____
 Otras dermatosis presentes: _____
 Otro padecimiento relacionado: _____
 Otros familiares con la misma enfermedad: _____

EVALUACIÓN CLÍNICA	LOCALIZACIÓN	DEMODEX CM/2
Eritema: _____ Pápulas: _____ Pústulas: _____ Escama: _____	Frente _____ Mejillas _____ Mentón _____ Perioral _____	
Estadios clínico: _____		



Tratamiento de la rosácea asociada a demodicidosis

PLANTILLA DE TOMA DE BIOPSIA

PRIMERA VISITA

FECHA

INTERROGATORIO:

Síntomas o molestias relacionadas al uso del medicamento

EVALUACIÓN CLÍNICA	LOCALIZACIÓN	DEMODEX CM/2
Eritema: _____ Pápulas: _____ Pústulas: _____ Escama: _____	Frente: _____ Mejillas: _____ Mentón: _____ Perioral: _____	

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tratamiento de la rosácea asociada a demodicidosis

SEGUNDA VISITA

FECHA

INTERROGATORIO:

Síntomas o molestias relacionadas al uso del medicamento

EVALUACIÓN CLÍNICA	LOCALIZACIÓN	DEMODEX CM/2
Eritema: _____ Pápulas: _____ Pústulas: _____ Escama: _____	Frente: _____ Mejillas: _____ Mentón: _____ Perioral: _____	

TERCERA VISITA

FECHA

INTERROGATORIO:

Síntomas o molestias relacionadas al uso del medicamento

EVALUACIÓN CLÍNICA	LOCALIZACIÓN	DEMODEX CM/2
Eritema: _____ Pápulas: _____ Pústulas: _____ Escama: _____	Frente: _____ Mejillas: _____ Mentón: _____ Perioral: _____	

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN