

Rosácea: puesta al día

Carlo Pezo C.^(1,2), Rosamary Soto P.⁽²⁾, Carlos Rosas Ch.⁽¹⁾, Marcela Fuenzalida B.⁽¹⁾, David Lemus A.⁽¹⁾

⁽¹⁾*Programa de Anatomía y Biología del Desarrollo, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.*

⁽²⁾*Departamento de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.*

Fuente de Financiamiento: Concurso Investigación Clínica y Básico Clínica en Temas Libres 2012, Oficina de apoyo a la investigación Clínica, Hospital Clínico Universidad de Chile.

SUMMARY

Rosacea is a chronic inflammatory disease. Its frequency is higher in pale-skinned people and women over 30 years. Disease mechanisms include: abnormalities in innate immunity, inflammatory reactions to microorganisms, ultraviolet radiation damage, and vascular dysfunction. There are four clinical subtypes: erythematotelangiectatic, pustular papules, phymatous and ocular rosacea. Patients may present one or more characteristics of each subtypes. Injuries are classically located in midface area. Extreme temperatures, UV radiation, hot beverages, spicy foods, alcohol, exercise, topical irritants, psychological symptoms and drugs are associated to exacerbations. Clinical evaluation of the patient is usually enough for diagnosis. Nonpharmacologic interventions are essential for treatment. These include avoiding use of cosmetic, and triggers, skin care, and broad-spectrum sun protection. Patients with no response to general measures can respond to pharmacological agents. Topical metronidazole and azelaic acid are considered first-line treatments in mild to moderate disease. Oral tetracycline, have been used for many years for the treatment of papulopustular rosacea. Isotretinoin is useful in refractory disease. Treatment must be continuous to maintain the response.

Fecha recepción: diciembre 2012 | Fecha aceptación: febrero 2013

EPIDEMIOLOGÍA

INTRODUCCIÓN

La rosácea es una enfermedad inflamatoria crónica. Se presenta con una variedad de manifestaciones clínicas en zonas foto expuestas⁽¹⁾. El eritema centro facial persistente es un rasgo característico de la forma eritematosa. La forma menos común es la fimatosa, que muestra engrosamiento de la piel y distorsión de los contornos faciales. La rosácea ocular puede ocurrir aún en ausencia de enfermedad cutánea.

La rosácea es más frecuente en personas de piel clara. Las personas de origen celta y del norte de Europa tienen un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad^(1,2). Su prevalencia es difícil de determinar, debido a sus variadas manifestaciones clínicas. En diversas series se ha estimado del 1 al 10%⁽³⁾. Los adultos mayores de 30 años son el grupo de edad principalmente afectado, siendo este trastorno más frecuente en mujeres que en hombres^(3,4). La rosácea fimatosa es la excepción: los hombres están más

afectados. En raras ocasiones se presenta en niños. Estos pueden presentar cualquier de los subtipos de la enfermedad, excepto la forma fimatosa⁽⁵⁾.

PATOGENIA

Las vías que conducen al desarrollo de la rosácea no son bien conocidas⁽⁶⁾. Hay varios factores asociados como anormalidades en la inmunidad innata, reacciones inflamatorias a microorganismos, daño por radiación ultravioleta y disfunción vascular.

Disfunción inmune

El sistema inmune innato desempeña un papel clave en la respuesta inmune cutánea frente a microorganismos y noxas⁽⁶⁾. Su disfunción puede contribuir al desarrollo de inflamación crónica y anormalidades vasculares, mediante la producción de péptidos de catelicidina, con propiedades vasoactivas e inflamatorias⁽⁶⁾. Niveles elevados de catelicidinas se han detectado en la piel de los pacientes con rosácea⁽⁶⁾. Receptores Toll-like interactúan con estímulos ambientales, favoreciendo la liberación de calicreína 5, con el consecuente aumento de catelicidinas⁽⁷⁾.

Microorganismos

Reacciones inflamatorias producidas por microorganismos se han propuesto como un factor que estimula la inflamación cutánea en rosácea.

Demodex

Es un ácaro saprofito que se encuentra en los folículos pilosebáceos. Demodex se encuentra en la piel normal con un número aumentado en pacientes con rosácea⁽⁸⁾.

Helicobacter pylori

La relación entre infección por *Helicobacter pylori* y rosácea es incierta. Mientras estudios han reportado tasas elevadas; otros, no han encontrado una asociación clara con rosácea⁽⁹⁾.

Radiación ultravioleta

La radiación ultravioleta B ha demostrado inducir angiogénesis cutánea en ratones y estimular la secreción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y factor de crecimiento derivado de fibroblastos (FDGF) a partir de queratinocitos⁽¹⁰⁾. Estimula la producción de especies reactivas de oxígeno y activación del sistema inmune innato.

Disfunción vascular

El *flushing* es una característica de rosácea. Además en la piel de pacientes con rosácea se ha detectado aumento del flujo sanguíneo⁽¹¹⁾. Estas observaciones sugieren un papel de la hiperreactividad vascular en su patogénesis.

Genética

Personas con antecedentes familiares de rosácea son más propensas a desarrollar la enfermedad⁽⁷⁾; sin embargo, no se han identificado factores genéticos.

CLASIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Hay cuatro subtipos principales de rosácea: eritematotelangiectásica, pápulo pustular, fimatosa y ocular. Los pacientes pueden presentar características de uno o varios subtipos. Aunque las lesiones clásicamente implican la zona centrofacial, se pueden observar en otros sitios como pabellón auricular, cuello, cuero cabelludo y tórax anterior⁽¹²⁾.

Eritematotelangiectásica

Se caracteriza por eritema facial persistente con episodios recurrentes de eritema facial. Dentro de las características de este subtipo se incluye *flushing*, telangiectasias y sensibilidad cutánea.

Papulopustular

Se caracteriza por la presencia de pápulas y pústulas localizadas en la zona centrofacial. Las lesiones pueden confundirse con acné, diferenciándose porque

no se observan comedones en rosácea y la inflamación puede extenderse más allá de la unidad folicular.

Rosácea fimatosa

Se manifiesta con engrosamiento de la piel y contornos faciales irregulares. Esto ocurre más comúnmente en la nariz (rinofima), pero también puede ocurrir en el mentón (gnatofima), frente (glabellofima) y las mejillas. Los pacientes que desarrollan este subtipo de rosácea a menudo tienen hiperplasia sebácea y la piel muy grasa.

Rosácea ocular

Se produce en más del 50% de los pacientes con rosácea⁽⁵⁾. Puede preceder, seguir o producirse al mismo tiempo que la enfermedad cutánea. Tanto niños como adultos pueden verse afectados⁽¹³⁾. Sus manifestaciones clínicas incluyen hiperemia conjuntival, blefaritis anterior, queratitis, telangiectasias del borde del párpado, lagrimeo anormal, conjuntivitis cicatrizal y chalazión u orzuelo. Los síntomas incluyen sequedad ocular, sensación de cuerpo extraño, prurito, ardor, y visión borrosa.

Rosácea granulomatosa

Es una variante de rosácea. Se presenta con pápulas color rosado o amarillo-marrón monomorfas que se distribuyen en mejillas y piel perioral con eritema facial de fondo.

Rosácea en niños

Se presenta en baja frecuencia. Las características clínicas son similares a rosácea en adultos. Rosácea fimatosa no se produce en niños⁽⁵⁾.

Factores agravantes

Múltiples factores han sido asociados con exacerbaciones de rosácea, incluyen:

- Temperaturas extremas
- Exposición a RUV
- Bebidas calientes
- Alimentos picantes

- Alcohol
- Ejercicio
- Productos tópicos irritantes
- Síntomas psicológicos
- Fármacos, como ácido nicotínico y vasodilatadores

DIAGNÓSTICO

La evaluación clínica del paciente suele ser suficiente para el diagnóstico de rosácea. Los hallazgos histopatológicos son inespecíficos y la biopsia de piel raramente está indicada. Cuando el diagnóstico es incierto, la biopsia se puede realizar para descartar otros trastornos. No hay estudios serológicos útiles para el diagnóstico.

Histopatología

La piel de rosácea eritematotelangiectásica suele mostrar dilatación de los vasos sanguíneos superficiales y un infiltrado linfocitario perivascular con células plasmáticas.

Rosácea pápulo pustular muestra infiltrados inflamatorios perivasculares y perifoliculares en dermis superficial y media, compuesto de linfocitos, neutrófilos y células plasmáticas. Acúmulos superficiales de neutrófilos están presentes en las lesiones pustulares. En contraste con el acné vulgar, la inflamación se extiende mucho más allá del folículo⁽¹³⁾.

Rosácea fimatosa muestra hiperplasia de las glándulas sebáceas, taponamiento folicular, telangiectasias, engrosamiento y fibrosis dérmica, además de mucina dérmica⁽¹⁴⁾.

Rosácea granulomatosa se caracteriza por la presencia de granulomas epitelioides adyacentes a los folículos pilosos. Caseificación está presente en el 10% de los casos⁽¹³⁾.

Diagnóstico diferencial

Una variedad de condiciones de la piel pueden presentarse con características clínicas similares a la rosácea.

Rosácea eritematotelangiectásica

Fotodaño: las telangiectasias pueden ocurrir como una manifestación de fotodaño. El daño solar es más evidente en la cara lateral y el cuello.

Dermatitis seborreica: se caracteriza por eritema macular y escamoso que involucra el área perinasal. Se presenta además en cuero cabelludo, piel retroauricular y la frente.

Lupus eritematoso cutáneo agudo: en el lupus, el color de la piel es violáceo y puede mostrar un punto de corte más abrupto (parecido a un ala de mariposa).

Dermatomiositis: presenta eritema violáceo que afecta la piel peri orbital y la zona centro facial. La debilidad muscular y otros signos cutáneos son útiles para el diagnóstico.

Flushing: puede ocurrir secundario a una variedad de trastornos como reacciones a medicamentos, menopausia, trastornos neurológicos, síndrome carcinoide, mastocitosis, feocromocitoma, carcinoma medular de tiroides y síndrome serotoninérgico.

Rosácea pápulo-pustular

El acné vulgaris: una característica para distinguir entre acné vulgar y rosácea es la ausencia de comedones en la rosácea.

Erupciones acneiformes: el uso de corticosteroides tópicos produce aparición de pápulas monomorfas. La historia clínica es muy valiosa para el diagnóstico.

Dermatitis perioral: se presenta con numerosas pápulas pequeñas en la zona perioral. La indeminidad de la piel adyacente a la zona perioral es característica.

Queratosis pilaris rubra faciei: pápulas foliculares, ásperas, de 1 a 2 mm pueden ocurrir como una manifestación de queratosis pilar en niños, los adolescentes y los adultos jóvenes.

Demodisidosis: se presenta con numerosas pápulas inflamatorias en la cara. El hidróxido de potasio (KOH) de una pústula puede mostrar numerosos demódex⁽¹⁵⁾.

Rosácea granulomatosa: la histopatología se caracteriza por un infiltrado granulomatoso⁽¹³⁾.

Presenta características comunes con el lupus miliar diseminado facial, linfoma de células B y leucemia linfocítica crónica.

TRATAMIENTO

Medidas generales

Las intervenciones no farmacológicas son esenciales para el tratamiento. Estas incluyen evitar factores desencadenantes, cuidado de la piel, protección solar de amplio espectro y el uso de productos cosméticos.

Una variedad de agentes farmacológicos, incluyendo clonidina, betabloqueadores, antidepresivos, gabapentina, y oximetazolina tópica se han utilizado para reducir el *flushing*⁽¹⁶⁾. Los datos son limitados y ninguna terapia por sí sola parece ser efectiva⁽¹⁷⁾.

Cuidado de la piel

Las medidas generales incluyen:

Hidratación de la piel: Los emolientes ayudan a reparar y mantener la función de barrera cutánea y son útiles en rosácea⁽¹⁸⁾.

Limpieza suave de la piel: la piel debe ser limpiada suavemente con agua tibia. Los sustitutos del jabón son bien tolerados⁽¹⁹⁾.

Evitar productos tópicos irritantes: los pacientes deben evitar productos de uso tópico que pueden irritar la piel, tales como astringentes, exfoliantes y agentes químicos⁽¹⁹⁾.

Protección solar

En forma rutinaria se recomienda la aplicación diaria de un protector solar de amplio espectro con un factor de protección solar (SPF) de al menos 30 y educar a los pacientes para evitar el sol del mediodía y el uso de ropa protectora.

Rosácea eritematotelangiectásica

Las medidas no farmacológicas pueden ayudar a reducir el eritema, sensibilidad y sequedad de la piel. Suelen ser suficientes para pacientes con síntomas leves. Cuando no se alcanza una mejoría satisfactoria, tratamiento con láser, luz pulsada o agentes farmacológicos están indicados. En esta revisión nos referiremos solo a los agentes farmacológicos.

Primera línea: medidas generales son beneficiosas en pacientes con rosácea eritematotelangiectásica⁽¹⁹⁾.

Segunda línea: los pacientes que no mejoran adecuadamente con las medidas generales y que desean un tratamiento adicional pueden beneficiarse con agentes farmacológicos.

Tratamiento farmacológico

Los datos de estudios en pacientes con rosácea pápulo-pustular sugieren que los medicamentos utilizados en esta también puede tener un beneficio en la reducción del eritema facial⁽²⁰⁻²²⁾. Las telangiectasias son poco respondedoras a estos medicamentos.

Rosácea pápulo-pustular

Enfermedad leve a moderada: metronidazol y ácido azelaico tópico se consideran tratamientos de primera línea en la enfermedad leve a moderada. Están avalados por ensayos aleatorios que apoyan su eficacia y la seguridad. Sulfacetamida con azufre también puede ser beneficiosa.

Metronidazol tópico: el mecanismo de acción de metronidazol en rosácea es desconocido. Puede

implicar propiedades antimicrobianas, antiinflamatorias o antioxidantes⁽²³⁾. Metronidazol tópico es eficaz para el tratamiento de pápulas y pústulas inflamatorias y también puede contribuir a mejorar el eritema facial. Está disponible como crema o gel 0,75% y 1%. La concentración, la frecuencia de aplicación y el vehículo (crema, gel o loción), no afectan significativamente la eficacia del tratamiento⁽²⁴⁾. El vehículo debe ser seleccionado en base a la preferencia del paciente y tolerabilidad. Los efectos adversos más comunes son irritación, sequedad y ardor⁽²⁵⁾. Los mejores resultados del tratamiento se observan después de 8 a 10 semanas^(26,27). Las recaídas ocurren cuando el tratamiento se interrumpe. Es necesaria terapia de mantenimiento⁽²⁷⁾.

Ácido azelaico tópico: es un ácido dicarboxílico de origen natural con propiedades antiinflamatorias y antioxidantes. Es útil en lesiones papulares y pustulares y también reduce el eritema. El ácido azelaico no solo se puede formular por receta magistral en Chile. Está aprobado su uso en rosácea al 15%. El efecto secundario más frecuente es la irritación de la piel después de la aplicación^(28,29). El ácido azelaico es tan eficaz, como el metronidazol, para el tratamiento de la rosácea pápulo pustular; sin embargo, ensayos han demostrado una eficacia superior de ácido azelaico⁽²⁸⁾. El menor costo de metronidazol y menor sensibilidad cutánea favorecen su uso^(28,29).

Sulfacetamida con azufre: la concentración utilizada es sulfacetamida 10% con 5% de azufre. El mecanismo de acción de la sulfacetamida-azufre en la rosácea es desconocido. En comparación con metronidazol y ácido azelaico, los datos sobre la eficacia de la sulfacetamida-azufre son limitados. Presenta beneficios en lesiones inflamatorias y eritema^(29,30). Son necesarios estudios adicionales para confirmar estos resultados.

Enfermedad moderada a severa: los pacientes con enfermedad moderada a severa o aquellos con en-

fermedad leve que no responden a una o más terapias tópicas, pueden beneficiarse del tratamiento antibiótico oral. Las tetraciclinas son los antibióticos más estudiados.

Tetraciclinas orales: tetraciclina, doxiciclina y minociclina se han utilizado durante muchos años para el tratamiento de la rosácea pápulo-pustulosa. Son útiles en pápulas y pústulas inflamatorias, y reducen el eritema⁽³¹⁾. Su eficacia se atribuye a propiedades antiinflamatorias⁽³²⁾. Las tetraciclinas pueden disminuir los niveles de catelicidinas proinflamatorias y reducir los niveles de citoquinas proinflamatorias^(32,33). Se recomienda iniciar el tratamiento con doxiciclina 50 a 100 mg dos veces al día, minociclina 50 a 100 mg dos veces al día o tetraciclina 250 a 500 mg dos veces al día y continuar el tratamiento durante 4 a 12 semanas. Después de que se logra una mejoría clínica, se recomienda una transición a medicamentos tópicos como metronidazol o ácido azelaico. La dosis subantimicrobiana de doxiciclina (40 a 50 mg/día) es la opción preferida para la terapia a largo plazo. Agregar un antibiótico oral a la terapia tópica puede mejorar los resultados del tratamiento^(34,35). Los efectos adversos incluyen malestar gastrointestinal y fotosensibilidad.

Enfermedad refractaria

Isotretinoína oral

Los pacientes que no responden a los tratamientos tópicos y antibióticos orales pueden mejorar con isotretinoína oral^(36,37). Esta no se utiliza como terapia de primera línea debido a los múltiples efectos adversos que presenta. Dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día se han utilizado en algunos pacientes. Dosis más bajas pueden ser eficaces y mejor toleradas. Por lo general, el tratamiento se inicia con dosis de 0,2 mg/kg por día (10 a 20 mg/día) hasta que el componente inflamatorio esté bien controlado, 5 a 6 meses de terapia.

Terapia de mantención

Como la rosácea es una enfermedad crónica, se debe mantener un tratamiento continuo para mantener la respuesta. Por lo general, se usa terapia tópica con o sin tetraciclina.

Rosácea ocular

Los pacientes que presentan signos o síntomas de la rosácea ocular deben ser referidos a un oftalmólogo para una evaluación y tratamiento completo.

Rosácea fimatosa

Mejoría en los cambios fimatosos han sido reportados en pacientes tratados con 0,3 a 1 mg/kg/día de isotretinoína.⁽³⁷⁾ En caso de enfermedad avanzada la ablación por láser y otras técnicas quirúrgicas se pueden utilizar para destruir y remodelar el tejido⁽³⁸⁾.

REFERENCIAS

1. Elewski BE, Draelos Z, Dréno B, Jansen T, Layton A, Picardo M. Rosacea - global diversity and optimized outcome: proposed international consensus from the Rosacea International Expert Group. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:188-200.
2. van Zuuren EJ, Kramer S, Carter B, Graber MA, Fedorowicz Z. Interventions for rosacea. *Cochrane Database Syst Rev* 2011.
3. McAleer MA, Fitzpatrick P, Powell FC. Papulopustular rosacea: prevalence and relationship to photodamage. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:33.
4. Abram K, Silm H, Maaroos HI, Oona M. Risk factors associated with rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:565-71.

5. Chamaillard M, Mortemousque B, Boralevi F, Marques da Costa C, Aitali F, Taïeb A *et al.* Cutaneous and ocular signs of childhood rosacea. *Arch Dermatol* 2008;144:167-71.
6. Mc Aleer MA, Lacey N, Powell FC. The pathophysiology of rosacea. *G Ital Dermatol Venereol* 2009;144:663-71.
7. Yamasaki K, Kanada K, Macleod DT, Borkowski AW, Morizane S, Nakatsuji T *et al.* TLR2 expression is increased in rosacea and stimulates enhanced serine protease production by keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2011;131:688-97.
8. Zhao YE, Wu LP, Peng Y, Cheng H. Retrospective analysis of the association between demodex infestation and rosacea. *Arch Dermatol* 2010;146:896-902.
9. Lazaridou E, Giannopoulou C, Fotiadou C, Vakirlis E, Trigoni A, Ioannides D. The potential role of microorganisms in the development of rosacea. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011;9:21-5.
10. Bielenberg DR, Bucana CD, Sanchez R, Donawho CK, Kripke ML, Fidler IJ. Molecular regulation of UVB-induced cutaneous angiogenesis. *J Invest Dermatol* 1998;111:864-72.
11. Guzman-Sanchez DA, Ishiuiji Y, Patel T, Fountain J, Chan YH, Yosipovitch G. Enhanced skin blood flow and sensitivity to noxious heat stimuli in papulopustular rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:800-5.
12. Crawford GH, Pelle MT, James WD. Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:327-41.
13. Marks R, Harcourt-Webster JN. Histopathology of rosacea. *Arch Dermatol* 1969;100:683-91.
14. Aloï F, Tomasini C, Soro E, Pippione M. The clinicopathologic spectrum of rhinophyma. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:468-72.
15. Hsu CK, Hsu MM, Lee JY. Demodicosis: a clinicopathological study. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:453-62.
16. Hsu CC, Lee JY. Pronounced facial flushing and persistent erythema of rosacea effectively treated by carvedilol, a nonselective β -adrenergic blocker. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:491.
17. Wilkin JK. Use of topical products for maintaining remission in rosacea. *Arch Dermatol* 1999;135:79-80.
18. Del Rosso JQ. The use of moisturizers as an integral component of topical therapy for rosacea: clinical results based on the Assessment of Skin Characteristics Study. *Cutis* 2009;84:72-6.
19. Draelos ZD. Cosmetics in acne and rosacea. *Semin Cutan Med Surg* 2001;20:209-14.
20. Nielsen PG. A double-blind study of I% metronidazole cream versus systemic oxytetracycline therapy for rosacea. *Br J Dermatol* 1983;109:63-5.
21. Thiboutot D, Thieroff-Ekerdt R, Graupe K. Efficacy and safety of azelaic acid (15%) gel as a new treatment for papulopustular rosacea: results from two vehicle-controlled, randomized phase III studies. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:836-45.
22. Webster GF. An open-label, community-based, 12-week assessment of the effectiveness and safety of monotherapy with doxycycline 40 mg (30-mg immediate-release and 10-mg delayed-release beads). *Cutis* 2010;86:7.
23. Miyachi Y. Potential antioxidant mechanism of action for metronidazole: implications for rosacea management. *Adv Ther* 2001;18:237-43.
24. Dahl MV, Jarratt M, Kaplan D, Tuley M, Baker M. Once-daily topical metronidazole cream formulations in the treatment of the papules and pustules of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:723-30.
25. Wolf JE Jr, Del Rosso JQ. The CLEAR trial: results of a large community-based study of metronidazole gel in rosacea. *Cutis* 2007;79:73-80.

26. Elewski BE, Fleischer AB Jr, Pariser DM. A comparison of 15% azelaic acid gel and 0.75% metronidazole gel in the topical treatment of papulopustular rosacea: results of a randomized trial. *Arch Dermatol* 2003;139:1444-50.
27. Colón LE, Johnson LA, Gottschalk RW. Cumulative irritation potential among metronidazole gel 1%, metronidazole gel 0.75%, and azelaic acid gel 15%. *Cutis* 2007;79:317-21.
28. Ziel K, Yelverton CB, Balkrishnan R, Feldman SR. Cumulative irritation potential of metronidazole gel compared to azelaic acid gel after repeated applications to healthy skin. *J Drugs Dermatol* 2005;4:727-31.
29. Sauder DN, Miller R, Gratton D, Danby W, Griffiths C, Phillips S. The treatment of rosacea: the safety and efficacy of sodium sulfacetamide 10% and sulfur 5% lotion (Novacet) is demonstrated in a double-blind study. *J Dermatol Treat* 1997;8:79-85.
30. Davis GF, Glazer SD, Medansky RS. Successful treatment of rosacea with a novel formulation of sodium sulfacetamide 10% and sulfur 5% (Novacet topical lotion. *J Geriatr Dermatol* 1994;2:140.
31. Webster GF. An open-label, community-based, 12-week assessment of the effectiveness and safety of monotherapy with doxycycline 40 mg (30-mg immediate-release and 10-mg delayed-release beads). *Cutis* 2010;86:7-15.
32. Korting HC, Schöllmann C. Tetracycline actions relevant to rosacea treatment. *Skin Pharmacol Physiol* 2009;22:287-94.
33. Yamasaki K, Di Nardo A, Bardan A, Murakami M, Ohtake T, Coda A *et al.* Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nat Med* 2007;13:975-80.
34. Del Rosso JQ, Schlessinger J, Werschler P. Comparison of anti-inflammatory dose doxycycline versus doxycycline 100 mg in the treatment of rosacea. *J Drugs Dermatol* 2008;7:573.
35. Fowler JF Jr. Combined effect of anti-inflammatory dose doxycycline (40-mg doxycycline, usp monohydrate controlled-release capsules) and metronidazole topical gel 1% in the treatment of rosacea. *J Drugs Dermatol* 2007;6:641-5.
36. Erdogan FG, Yurtsever P, Aksoy D, Eskioglu F. Efficacy of low-dose isotretinoin in patients with treatment-resistant rosacea. *Arch Dermatol* 1998;134:884-5.
37. Gollnick H, Blume-Peytavi U, Szabó EL, Meyer KG, Hauptmann P, Popp G *et al.* Systemic isotretinoin in the treatment of rosacea - doxycycline- and placebo-controlled, randomized clinical study. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010;8:505-15.
38. Madan V, Ferguson JE, August PJ. Carbon dioxide laser treatment of rhinophyma: a review of 124 patients. *Br J Dermatol* 2009; 161:814-8.

CORRESPONDENCIA



Dr. Carlo Pezo Correa
 Departamento de Dermatología,
 Facultad de Medicina, Universidad de Chile
 Av. Independencia 1027, Independencia, Santiago
 Celular: 6 572 1018
 E-mail: carlopezo@gmail.com