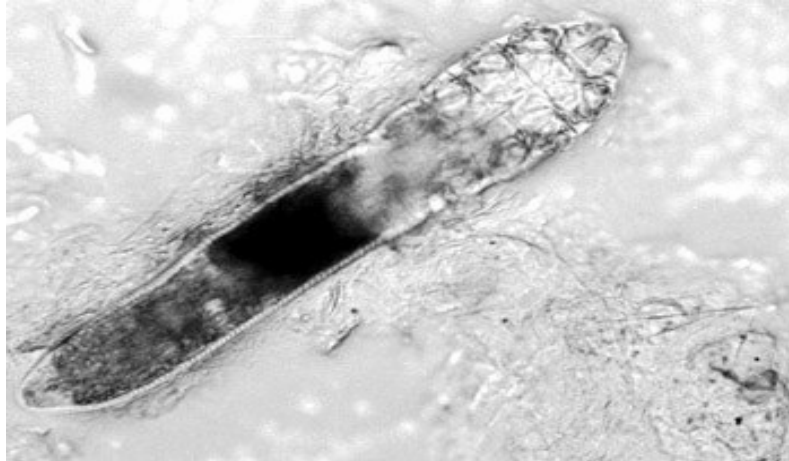


**Importancia etiológica de la  
densidad cutánea del  
*Demodex folliculorum*  
en la rosácea**



**Tesis de doctorado**

***Doctorando: Médico Carlos A. Porta Guardia***

***Director: Prof. Adj. Dr. Fernando N. Feijóo***

**Doctorado de Consolidación – 2003  
Facultad de Ciencias Médicas  
Universidad Nacional de Rosario**



Universidad Nacional de Rosario

Facultad de Ciencias Médicas

---

**Doctorado de Consolidación - 2003**

*Tesis de Doctorado:*  
Importancia etiológica de la  
densidad cutánea del  
*Demodex folliculorum*  
en la rosácea.

**Doctorando: Médico Carlos Alberto Porta Guardia**  
**Director: Profesor adjunto Dr. Fernando Narciso Feijóo**



**1. Resumen.**

El objetivo primordial de esta tesis está esencialmente orientado a determinar la factibilidad e importancia de una eventual participación del *Demodex folliculorum* como factor de riesgo para la rosácea.

En el presente trabajo se describen primeramente las características biológicas principales y diversas concepciones nosológicas respecto del demodex; luego se examinan aspectos destacados de la clínica y fisiopatología de la rosácea, en virtud de su [recurrentemente] postulada asociación con el parásito. A continuación se analizan los fundamentos y la metodología empleada para estudiar a la mencionada asociación en diversos trabajos, sobre todo en los más actuales, y además la posible influencia de un factor confusor no tomado en cuenta en ellos: la condición, grasa o seca, del cutis en que asientan las lesiones de rosácea, vinculándosela con la sebofilia del ácaro.

Se plantea seguidamente la hipótesis de que el demodex no sería factor de riesgo para la rosácea, sino mero *comensal* que tan sólo requiere de la descamación y secreción sebácea del huésped.

Por tratarse de un método normalizado, se hubo de elegir a la “biopsia superficial cutánea” preconizada por Marks y Dawber, como la técnica más adecuada para un estudio como el presente. Se plantea la medición de la densidad del parásito, con estratificación de la muestra según la condición grasa o seca del cutis al momento de la misma; además se explican las razones para haber realizado ligeros ajustes al método de registro, con el fin de optimar la medición.

Adicionalmente se indaga acerca de algunas variaciones posibles de dicha densidad, relacionables con otros factores tales como: época del año, daño solar y hábitos higiénico-cosméticos.

Dentro de los límites del presente trabajo, se evalúan estadísticamente las mediciones y no se encuentran diferencias significativas entre la densidad demodéctica en lesiones de rosácea, y la de piel sana en las mismas localizaciones. En cambio sí puede notarse *toties quoties* una disparidad destacable entre el registro de sectores equivalentes de cutis graso y seco. Se descarta además la influencia de diversos factores de confusión potenciales, los que evidentemente no son tales.

Estos hallazgos resultan congruentes con la hipótesis de que el parásito no es un factor de riesgo vinculado con las lesiones de rosácea, sino que se trataría tan sólo de un asiduo comensal, dependiente de un terreno seborreico para desarrollarse.



## 2. Introducción.

En la piel humana es posible encontrar a una amplia variedad de seres indetectables a simple vista, la mayoría de los cuales nunca, o sólo en condiciones peculiares, podría ser responsable de algún daño. Esta colección de moradores oportunistas comprende desde microorganismos hasta artrópodos muy diminutos, cuyas molestias al huésped no exceden las de una circunscrita reacción de rechazo, muchas veces fugaz. Este rechazo depende en buena medida de la respuesta inmunológica frente a sus epítopes (determinantes antigénicos), ocasionalmente mostrados, los que sensibilizarían por excepción; la vida de estos parásitos suele transcurrir indolentemente, con el simple propósito de colonizar al huésped y nutrirse de las secreciones y descamación de su piel. Entre ellos puede distinguirse a un ácaro minúsculo llamado *Demodex*, del que existen dos especies: el *Demodex folliculorum longus* (descrito por Simon, en 1842) [1] y el *Demodex brevis*. A diferencia del primero, éste se halla confinado únicamente en los folículos pilosebáceos y es mucho menos frecuente; se lo encuentra en relación de 1 a 10 con el *Demodex Folliculorum*. Ambos pertenecen a la familia de los *Demodecidae* (Clasificación de Nicolet, 1855), dentro de la superfamilia de los *Cheyletoideae*, correspondiente al orden *Acarinae*, y éste a su vez integrante de la clase *Arachnidae*. Otros miembros de dicha familia -se llevan contabilizadas más de 65 especies- colonizan y afectan a la piel de diversos animales, pero nunca a la humana; los demodécidos tendrían pues especificidad de huésped. A pesar de lo mucho que se ha escrito acerca del tema, continúa aún resultando controvertido el genio patogénico de los *Demodex* para el hombre.

### 2.1. Aspectos generales del tema.

#### 2.1.1 Del parásito y sus implicaciones patogénicas.

En los manuales de Parasitología, las referencias al *Demodex folliculorum* suelen ser escasas y poco pormenorizadas [2, 3, 4]; entre la bibliografía nacional, se encuentra una de las más detalladas: la de Flavio Niño [5]. Ello no tiene explicación si se toma en cuenta que dicho parásito es un asiduo comensal de la piel humana. Pero esta aparente indiferencia podría deberse quizás menos a la discutible patogenicidad del parásito, que al escaso peso estipulado para enfermedades puramente cutáneas frente al notable problema sanitario constituido por otras alteraciones, muchas de ellas multisistémicas. La presencia del parásito en el hombre ha suscitado, no obstante, el interés de muchos dermatólogos, quienes se han afanado por décadas en inculparlo por las más variadas dermatosis, particularmente la rosácea.

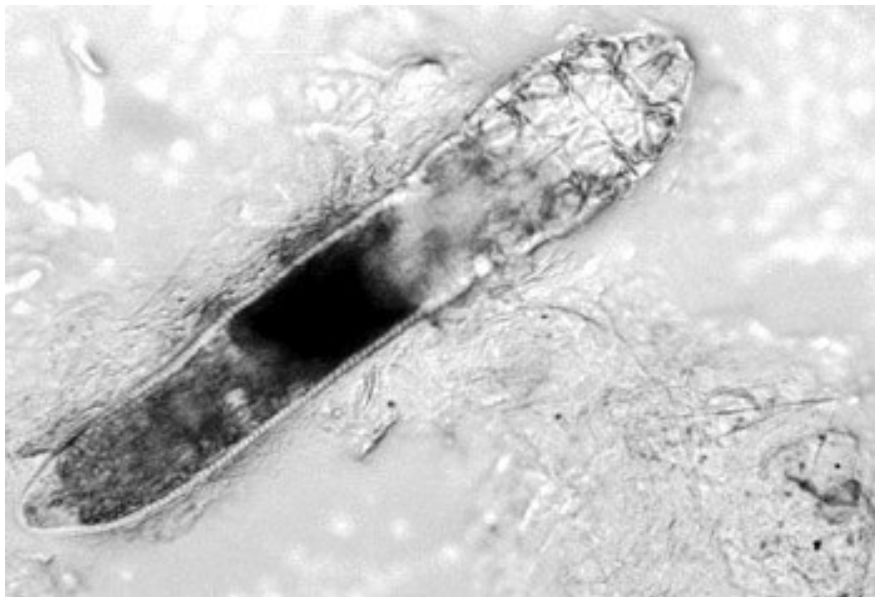
Ante todo: ¿de qué tipo de parásito y colonización se trata?

El *Demodex folliculorum* [5, 6] es un acaríneo vermiforme de 300 a 350  $\mu$  de largo, con un diámetro de alrededor de 45  $\mu$ , que desarrolla su existencia en los folículos sebáceos principalmente de la cara. Los parásitos (sobre todo hembras y crías) suelen estar ubicados con el extremo anterior hacia el fondo de la glándula sebácea; las hembras pueden duplicar a los machos en volumen. Como todos los ácaros en su adultez, los demodécidos poseen cuatro pares de patas; éstas se encuentran cercanas al extremo anterior, son triarticuladas y, aunque lentos, sus movimientos reptantes pueden constatarse casi siempre, a pesar de la extrema pequeñez de aquéllas. Los demodex son transparentes y tan diminutos que su visualización directa es impensable

y por ello habrán de detectarse, aunque con aumentos mínimos, por medio de un microscopio óptico común.

Estos parásitos son muy sensibles a la sequedad y a las variaciones de temperatura. Su actividad parece acrecentarse con la oscuridad. Los machos suelen recorrer la superficie cutánea, alimentándose y dejando sus detritus en ella; mientras que las hembras, aparentemente más territoriales, desarrollan su vida en su santuario: la glándula sebácea. Ésta sirve como nido para la fecundación y la consecutiva postura de los huevos, doce horas después de aquélla. Los huevos son fusiformes, con una longitud de 75  $\mu$ . En alrededor de 60 horas nacen las larvas, las que se transforman en protoninfas en 40 horas más. En alrededor de 100 horas las protoninfas, pasando por un estadio de deuteroninfas, terminan por hacerse adultas. Los machos superan en cantidad a las hembras a razón de cuatro a una y la maduración se produce acompañada por una lenta migración hacia la desembocadura del folículo sebáceo. Para este momento los parásitos ya se han vuelto adultos y, luego de fecundarse, terminan su ciclo vital en alrededor de cinco días más, para totalizar alrededor de quince en su evolución completa [5, 6].

#### **Microfotografía de un Demodex spp.**



Reproducción de Demodex spp. (Micscape-UK); por gentileza del Dr. M Halit Umar.

Se transmiten por contacto directo de piel a piel durante la infancia pero es excepcional verlos en niños, quizás porque ellos tienen una secreción sebácea escasa hasta su desarrollo puberal. La densidad parecería incrementarse paulatinamente con la edad y colonizan hasta lograr una población más o menos plena al momento de la adultez del huésped, lo que dependerá en última instancia de su secreción sebácea. En efecto, el demodex se encuentra más asiduamente en los sitios donde las glándulas sebáceas son más grandes y la producción de sebo es más pronunciada. Ello es así porque se nutre de su secreción y descamación fisiológica; sin embargo parece resultarle incómodo el sebo compactado de los comedones [7]. Por otro lado, es infrecuente encontrar al demodex en localización extracefálica o donde las glándulas sebáceas estén poco desarrolladas. Al parecer, la población parasitaria aumentaría en

verano cuando la excreción sebácea es más fluida y abundante, en opinión de Akbulatova, según la cita Ruffli [6].

La *sebofilia* del parásito es crucial, como habrá de verse, para comprender su naturaleza y sus acciones. En 1933 Fuss conjeturó una posible disparidad en las tasas de infestación entre personas de piel seborreica y de piel seca, lo que se debería precisamente al monto de la producción sebácea (y quizás a la calidad también), aunque sugiriendo que «sería imposible inferirlo sólo por el aspecto de la piel» [7]. De hecho, ella niega la asociación del *Demodex* con alguna patología específica y reseña su presencia como un hecho universal y natural. Al parecer, estos aspectos importantes no han sido suficientemente indagados por otros estudiosos de la infestación.

A pesar de su aparente insignificancia, el parásito podría ser capaz de despertar una reacción inmunológica de rechazo [8]; es una contingencia especialmente suscitable por componentes de la quitina proveniente de su exoesqueleto, luego de ingresar en la dermis y de ser presentados al sistema inmunitario. Esto no sólo no parece ocurrir normalmente, sino que se daría exclusivamente en muy escasos huéspedes luego de haberse sensibilizado para epítopes del parásito, situación asaz esporádica frente a una presencia tan asidua y universal como la de estos ácaros. La infestación demodéctica no parecería afectar peculiarmente a los huéspedes con inmunocompromiso [9, 10]; aunque la modalidad de la reacción, en el caso eventual de que la hubiere, podría quizás diferenciarse por dicha condición.

Siempre ha parecido algo poco admisible que la usual presencia de los demodex tan sólo provoque mayormente una consecuencia patogénica fortuita: la *foliculitis acarina*, más precisamente llamada *demodecidosis*, *demodicosis* o *demodecia*, según los autores. Se trata de un cuadro papulonodular con distribución folicular, poco característico, cuya confirmación sería más histológica que clínica. La reacción granulomatosa eventualmente suscitada por el parásito al ingresar en la dermis [11] ha sido identificada con la de la *Rosácea granulomatosa*. Ésta fue descrita primeramente por Stewart y Lecroq [12] los que le llamaron “acné rosácea pseudo-lúpica” y seguidamente también por Mullanax y Kierland [13] quienes le dieron el nombre actual. Se la conocía como *Tuberculide rosaceiforme de Lewandowsky*, la que habría de ser separada por los mencionados autores del espectro de las tuberculosis cutáneas, con las que no guarda más similitud que el tipo de estructura histológica y el aspecto “lupoide” de las lesiones. Es tema de discusión el que a la demodecidosis se la pueda asociar o no con la rosácea granulomatosa [14, 15] o con procesos análogos; pero cualquiera fuere el nombre que se adopte, se está hablando de un cuadro distinto, cuya semejanza es sólo aparente. Tanto Hoekzema y Hulsebosch [15] como Ecker y Winkelmann [16], éstos con cierta reticencia, destacan que el *Demodex* sería la verdadera causa de la mencionada reacción granulomatosa tuberculoide; ella se caracteriza por necrosis, histiocitos y células gigantes, con parásitos endocitados. Esto indica que ocurriría de tal modo, en el caso de que los ácaros se localizaran [extrafolicularmente] en dermis, tal como opinan también Nutting [8], Grosshans [11] y Marks [17]. El aspecto semejaría según Schewach-Millet [18], al de una reacción por cuerpo extraño debida a la quitina del exoesqueleto, al tomar contacto con el sistema inmune. Tanto Ruffli y Buchner [19] como Nunzi et als. [20] encuentran células T helper en los infiltrados, y el segundo además señala la presencia de inmunoglobulinas contra antígenos del demodex en la *rosácea granulomatosa*. Debe tomarse en cuenta que dichos hallazgos podrían deberse también a una reacción cruzada entre el material nuclear de células dérmicas y el antígeno usado, derivado del *Demodex capræ*; esto último relativizaría quizás a las implicaciones nosológicas del estudio. Debido a dicha razón, el parentesco

etiológico con lo que se acepta como *rosácea* parece mucho más remoto, sobre todo en su fase eritematotelangiectásica, de presentación más asidua y característica. Es cierto que en la *rosácea* se pueden encontrar granulomas desarrollados alrededor de restos de un folículo roto, a veces también la presencia del *Demodex* o sus partes; pero el origen y la determinación de los antígenos involucrados cuanto menos parece incierto, ya que en muchos granulomas el centro está ocupado sólo por restos de fibras elásticas o colágeno [21], explicables simplemente por el fotodaño. Quizás ésta sea la auténtica “*rosácea granulomatosa*”, difícil de distinguir de una “*demodécidosis*”, pero distinta según Pinkus [14]; también, fácil de confundir con TBC o sarcoidosis según Lever [22]. La *Blefaritis acarina* parece no diferenciarse clínicamente demasiado de otras afectaciones foliculares [23] y por otro lado no sería impropio considerarla tan solo una localización ocasional de la demodécidosis; ésta no parece coexistir con otras de las variadas lesiones de la verdadera *rosácea ocular*, a menudo asociadas entre sí. Cabría preguntarse entonces si realmente *existiría* la demodécidosis [24], ya que aun la presencia abundante de parásitos no implica automáticamente la existencia de enfermedad, y la mera conjunción de ambas circunstancias no constituye en absoluto una confirmación nosológica.

A diferencia de ciertos animales, en los cuales otros demodécidos provocan enfermedades como la llamada *sarna demodéctica* o diversos cuadros de la medicina veterinaria [5, 8], en el hombre las cosas se presentan diferentes. Fuera de la mencionada reacción inmunológica eventual (la foliculitis acarina), no parece existir otra afectación ni perjuicio del que culpar al *Demodex* [25]. La hipótesis de Borrel de 1908 (citado por Ruffli [6]) según la cual el parásito podría ser un transportador para el contagio del *Mycobacterium lepræ*, jamás ha sido probada. Es más plausible pensar que los bacilos, previamente presentes en el huésped, habrían sido ingeridos por el parásito junto con detritus y descamación celular. Spickett (1961) y Norn (1970) han hallado otras bacterias que podrían ser transmitidas por el parásito, entre ellas el *Staphylococcus aureus* [6]; pero esto no indica que los demodex sean efectivamente sus transmisores, y por otro lado, dichas conjeturas no han despertado mayormente interés, ni han generado tampoco estudios más exhaustivos. La impresión general preponderante es que *no* habría bacterias implicadas [26].

Tanto Niño [05] como Magnin [27] citan diversos trabajos que testimonian peripecias académicas relacionadas con el parásito y sus implicaciones patológicas. Así por ejemplo se mencionan trabajos de Gaing (1899), de Feit y colaboradores (1935), de Klaber y Wittkower (1939), de Mazzini (1942) y de Bacigalupo (1947), como también la tesis doctoral (UBA, 1907) de A. Oyenard. Ninguno de tales trabajos citados, ha originado una corriente de opinión.

Durante dos décadas (de 1940 a 1960), el *Demodex folliculorum* recibiría escasa atención. La primera vinculación llamativa entre este ácaro y la *rosácea* proviene de la descripción de Samuel Ayres Jr. [28-30] respecto de la “*Pityriasis folliculorum*” (hoy debe preferirse decir *demodécidosis*) y de “*cuadros rosaceiformes*” atribuibles al ácaro, imprecisamente distinguidos de la *rosácea*. Otros han unificado a los procesos, ello tanto más cuanto que en muchos casos de *rosácea* se podía comprobar una densidad destacable de parásitos. Precisamente S. Ayres III [30] señala un hecho, aparentemente malinterpretado incluso por el propio autor: los demodex parecen incrementarse en mujeres que usan exageradamente cremas de embellecimiento “*grasosas*”, sin lavarse previamente con jabón, so pretexto de tener la piel “*seca*”. Russell [31] afirmó prontamente que salvo la *rosácea papulosa*, las otras variedades no parecían relacionarse con etiología parasitaria, ya fuere directamente o como expresión de un

proceso alérgico. Spickett [32, 33] sugeriría razonablemente que el demodex quizás no tome parte en el proceso, debido a que puede ser hallado aunque en menor proporción en personas sin la enfermedad. Este autor notaba además que el desarrollo del ácaro se ampliaba en períodos de la vida en los que la piel tiene una mayor secreción sebácea, exceptuando por lo tanto a la niñez y a la ancianidad, aunque no avanzó más allá en sus conclusiones.

Aunque la asociación entre rosácea y demodex paulatinamente hubo despertado el interés (Forton [34], Aylesworth [35], Hoekzema [15]), también se interpusieron ciertos reparos. A pesar de las objeciones que pudiere merecer la conexión entre la teoría del enfriamiento encefálico por contracorriente térmica y la rosácea, respecto de Grosshans [36] y otros investigadores se puede al menos rescatar el haber destacado la importancia de la alteración vascular, lo que en efecto es un concepto fundamental de la enfermedad. Sin embargo, poco o mucho, ninguno ha dejado de ocuparse del posible rol de los demodécidos en la patogenia. En primer lugar, muchos tratamientos real o supuestamente “exitosos” (retinoides, tetraciclinas, metronidazol, etc.) son *inespecíficos* desde el punto de vista parasitológico o alcanzan su resultado por una acción farmacológica indirecta, sin afectar a la densidad demodéctica, como es el caso patente de las lociones azufradas. Además, la verificación de la presencia del parásito no es totalmente regular; ejemplo de ello es que Samuel Ayres III [30] lo encuentra sorprendentemente en la variante “seca” de la rosácea y no en la seborreica, inversamente a lo que se esperaría de tenerse en cuenta la sebofilia del mismo. Por otro lado, primero Beermann y Stokes [37] y luego Miskjian [38] y Breckenridge [39] encuentran al Demodex no solamente en cara, sino también en muchos otros sitios jamás o casi nunca afectados por rosácea. Entre una pluralidad de factores implicables, muchos han examinado el papel del demodex en la etiopatogenia de la rosácea, no siempre coincidiendo entre sí acerca de su función y lo que se incluye o excluye en el cuadro nosológico. Como lo vislumbró Magnin [27], hace cincuenta años en su tratado sobre rosácea: «sería difícil asignar al parásito un papel patógeno».

### 2.1.2 De la rosácea y sus determinantes.

La rosácea [como así también algunos otros procesos faciales] pertenece a un grupo de afecciones que, no obstante cierta diversidad, se caracterizan por brotes eritematosos de grado variable distribuidos en los sitios salientes del rostro, con menor motilidad de la musculatura facial [26, 27, 36, 40, 41]. Al principio la congestión es paroxística (*flushing* de los ingleses) remitiendo prontamente; pero después se torna iterativa hasta volverse permanente. A ella se asocian finalmente en esta patología: telangiectasias y a menudo también pápulas y pústulas. Las posibles causas que pudieren llevar a la instalación de tal estereotipo reactivo, parecen ser de variada naturaleza. Se han sugerido y relativizado alternativamente [26, 40, 41] vinculaciones con: alimentos, bebidas, hipoclorhidria, gastritis, dispepsia, y recientemente con la presencia del *Helicobacter Pylori* en el estómago. Otro tipo de coincidencia frecuentemente señalada es con la migraña [42] y otros variados trastornos circulatorios [36, 43]; también con cambios de temperatura o con la exposición solar [44]. No ha faltado implicar, entre otros casos, al abuso de corticoides fluorinados locales [45] y algunos cosméticos. Se podría redactar una lista interminable... Los factores psicológicos discontinuamente presentes, que también suelen mencionarse, parecen ser más consecuencia que causa del cuadro, como lo destacan Ramelet [21] y Marks [26].

La vinculación mejor comprobada (algunos hablan de un 55% de los casos) son los trastornos oculares [46, 47], con o sin presencia de demodex en las glándulas de

Meibomio. Se encuentran con frecuencia ciertas alteraciones concurrentes como conjuntivitis principalmente, aunque también blefaritis y queratitis; pero en realidad según las referencias se trataría de complicaciones o de una forma clínica de la enfermedad, y no de determinantes.

Finalmente la constante distribución familiar sigue siendo una reseña ineludible, de modo que el trasfondo hereditario resulta sospechable en buena parte de los casos, lo que eventualmente podría llegar a considerarse en un futuro otro concepto fundamental en la enfermedad.

A pesar de las disimilitudes, determinados cuadros llamados *rosaceiformes*, (como ser la dermatitis -o rosácea- perioral [48-50] y el acné -o rosácea- esteroide [45, 51]) se engloban y confunden con la rosácea, tal vez por razones más semánticas que biológicas; también resurge a veces, sin éxito evidente, la tentación de asignar al conjunto una etiopatogenia compartida, aunque disfrazada de una *multicausalidad* tan comodona como borrosa. La propuesta de que alguno de los denominados "cuadros rosaceiformes" pudiera deberse al demodex parece hartamente improbable, aun tratándose de procesos "foliculares" [48-50].

Restringidos al punto de vista clínico, y sólo hablando cautelosamente de presentaciones con diagnóstico *indiscutible* de rosácea, la unanimidad tampoco es la regla. Así suele establecerse una división entre dos estadios iniciales consecutivos, caracterizado el primero por eritema paroxístico del rostro y cuello (*flushing* de los anglosajones), y el segundo por eritema permanente, asociado progresivamente a telangiectasias (también llamado *érythrocouperose* por los franceses) [36]. Se afectaría principalmente el territorio venular subpapilar, con edema y diversos grados de elastosis. Pero la distinción en dos etapas no es tomada en cuenta por autores alemanes quienes hablan de un único período (estadio *eritematotelangiectásico*) [52]. Esto no deja de ser plausible, ya que no suele existir una desarticulación o un viraje abrupto entre *flushing* y *érythrocouperose*. El siguiente estadio es inflamatorio [43], de *papulopústulas*, acompañado o no por edema facial, el que tiende a volverse progresivamente "consistente". Estas pústulas de ordinario no son foliculares por lo que la denominación "acné rosácea" resulta más que impropia, tal como había sido preconizado hace casi 100 años por Unna [36]. Se originarían en pequeños abscesos papilares (no foliculares), totalmente asépticos. Finalmente puede ocurrir, como último paso, una complicación más habitual en los varones: la elefantiasis de nariz, con dilatación folicular a expensas de un flujo sebáceo enlentecido; se la denomina *rinofima*. En cualquiera de sus estadios (pero sobre todo en los dos últimos) la rosácea podría asociarse con una o más complicaciones oculares [53]: la más común sería una conjuntivitis seca, pero también blefaritis, prurito ocular, queratitis, etc. Habitualmente moderadas [54], el trastorno circulatorio suele bastar para explicarlas [36, 43]; su presencia podría ser a veces de "mal pronóstico" [55]. Algunos no hablan de períodos y se sobreentiende que la evolución sería mudable e irregular, por "brotes" [52]. Hoy en día parece abandonarse la división secuencial, por tipos clínicos y "criterios" [56]; no es éste el lugar para discutir si esta "modalidad anglosajona" es *criteriosa*. Hay consenso en establecer clínicamente el diagnóstico con la aparición de las manifestaciones mencionadas; naturalmente se admite que el examen histopatológico pueda ser sugerente, pero no específico [21, 22, 27, 33, 52-55].

Tanta diversidad hace difícil establecer correlaciones entre un autor y otro para lo que se entendería como *rosácea* (y su estadio o variedad clínica). Lo que para algunos podría tratarse de una variante clínica (e.g.: rosácea esteroide, dermatitis perioral, etc.), para otros es un cuadro rosaceiforme, pero no rosácea. Las causas "difieren" para

algunos autores, según el estadio o tipo que se considere; esto casi terminaría por convertir a la rosácea en un mero racimo de lesiones, y es probable que así sea, por confuso que parezca. Es por esto que lo más prudente sería restringir el uso de la denominación a los cuadros incuestionablemente catalogables como tal [56].

Ha resultado tema de relativa especulación el que el *Demodex folliculorum* sea causante de la alteración vascular de la rosácea, o inversamente la aproveche para multiplicarse y pasar una vida más confortable. Parece más creíble lo segundo. El aumento de temperatura cutánea producido por la alteración vascular de la rosácea puede razonablemente favorecer la colonización demodéctica, sumado a otros factores concurrentes. Lo propio puede decirse respecto de las inflamaciones oculares y la presencia del parásito en las glándulas de Meibomio, aunque en la mitad de las veces en que se lo detecta no parece existir lesión alguna [46].

Lo constante e irrefutable respecto de la rosácea es el trastorno *circulatorio*, como bien lo han destacado en diferentes oportunidades Magnin [27], Marks y Wilkinson [53] Sibenge y Gawkrödger [54], y finalmente Grosshans [36] y Wilkin [43], entre otros. Los dos últimos estiman que el edema, resultante de la persistencia del eritema, sumado a daños en la elastina, termina por conducir a la falla del avenamiento linfático y a la angiogénesis por medio de la *interleucocina-8* ( $IL_8$ ) segregada por los macrófagos o bien otros factores como la neurosecreción de endorfinas. El deterioro dérmico (de colágeno y elastina), principalmente por fotodaño, explica el aspecto granulomatoso de algunas imágenes histológicas. La fibrosis originada por intermediación del *factor transformador de crecimiento beta-2* ( $TGF\beta-2$ ) sería la consecuencia crónica del proceso, sobre todo en lesiones fimatosas [57]; podría quizás considerarse como una reparación defectuosa. Existen teorías tan atrayentes e ingeniosas como la referida a la termorregulación encefálica por contracorriente [36, 40], enancada en las alteraciones circulatorias de la rosácea, aunque todavía deberían comprobarse más acabadamente. En todo ello no encontraría *necesariamente* ningún papel un agente vivo, como no se trate del propio paciente.

Sin embargo, a pesar de múltiples reparos o de ciertas dudas y posturas del más variado cuño tanto a favor como en contra [21, 22, 25, 32-35, 37-39, 41, 46, 55, 58-63], obligada o circunstancialmente implicada, la etiología demodéctica de la rosácea no parecería haber perdido crédito en absoluto; antes bien, sigue conservando hasta la fecha una frescura y adhesión pertinaz. Dan testimonio de ello diversos trabajos como los de Hojyo-Tomoka y Domínguez-Soto [64], de Forton y Seys [34], de Bonnar y colaboradores [65], de Forton y Song [66], de Frega-Potenza y colaboradores [67] y de Erbağci y Özgöztaşı [68], entre otros muchos. En los mismos se ha aplicado el método de Marks y Dawber [69] para la determinación de la densidad cutánea del demodex; en todos ellos, la estimación de la presencia del parásito parece haber resultado mayor en las personas afectadas que en las no afectadas por rosácea. Estos hallazgos, aunque bastante tentadores, podrían resultar engañosos ya que en ninguno de los trabajos se ha tomado en cuenta la sebofilia del parásito, ni tampoco *ad cautelam* el tipo de tendencia de la piel en la que se efectúa la determinación: grasa o seca, lo que podría actuar como factor de confusión.

Aunque del más reciente cuño, ni siquiera ha resultado firme la [desvaída] moda de inculpar al *Helicobacter pylori* por la rosácea, lo que nos ha legado un puñado de artículos favorables, algunos de ellos bastante discutibles [70-74], y su correspondiente refutación [75-79].

En medio de tan confuso panorama, puede decirse que el *Demodex folliculorum* continúa suscitando cuanto menos discusiones profundas y farragosas [65-68, 80-85]. No

parece, después de llamar recurrentemente la atención durante casi setenta años, que se trate de una cuestión menor ya totalmente superada, ni tampoco de una preciosidad meramente académica.

## 2.2. Antecedentes de la hipótesis (Marco teórico).

Al tomar en consideración el estado actualizado de los conocimientos, respecto de las vinculaciones entre el *Demodex folliculorum* y la rosácea, comprobamos que existen dos posturas divergentes:

1º) la de quienes suponen con diversos matices, probable o probado que dicho ácaro es el origen de la rosácea, y para sostener su opinión han realizado estudios observacionales más o menos rigurosos [34, 64-68, 85];

2º) la de aquellos que vislumbran que no existe mayormente relación entre el demodex y la enfermedad, pero no se interesan en demostrarlo de este modo, sino eventualmente a través de otro tipo de estudios, los que tampoco han resultado demasiado concluyentes [31, 33, 35-40, 42].

Como es inevitable, existe adicionalmente la postura ecléctica de quienes se remiten a una "multifactorialidad" a veces imprecisa [21, 41, 52, 53, 55] sin emitir un juicio demasiado comprometido o definido, respecto de la importancia del parásito, quizás entreviendo que las aguas a la postre se aquietarán solas; ello no sería desencaminado, de no continuarse publicando estudio tras estudio, para incriminar con monótona pertinencia al demodex.

¿Qué tienen en común estos trabajos que miden la densidad del ácaro?

Ante todo, la mayoría adopta un diseño del tipo de *casos y controles*, en el cual se toman como casos a enfermos de Rosácea (con inclusión u omisión de Demodocidosis) y como controles a voluntarios sanos, o con diferentes enfermedades no relacionadas patogénicamente; luego se usa en todos la denominada *biopsia superficial cutánea* para determinar la presencia del ácaro y se comparan finalmente las densidades parasitarias en ambas poblaciones, por medio de diversas pruebas estadísticas. La variable predictiva es la "densidad demodéctica", y la de impacto es la presencia o no de enfermedad. Se busca por lo tanto establecer una relación de *causalidad*.

La relación entre dos variables puede definirse como *necesaria y suficiente* cuando se implican mutuamente. Es *necesaria pero no suficiente* cuando existen dos variables predictivas para una variable de impacto. Es *suficiente pero no necesaria* cuando dos posibles variables de impacto pueden implicar la misma variable predictiva. Finalmente ocurre -es lo más característico en biología- que ambas variables no se impliquen forzosa sino *eventualmente*; es decir: que no sean *ni necesarias ni suficientes* para explicarse en forma mutua. Esta condición implica hablar de *asociación* pero no de causalidad *sensu strictu*. Esta "asociación", entendida como "constancia de relación", unida a la *temporalidad* (la causa precede al efecto) y una *dirección* (la relación circula de la causa al efecto), determinan al vínculo que se establece entre dos hechos o atributos a los cuales podemos considerar. A pesar de los abundantes [excelentes] trabajos publicados, nada asegura que el demodex constituya una causa ni suficiente ni necesaria de la rosácea; más aún, que siquiera se trate de una *causa integrante* en absoluto. O para decirlo de otro modo: que el demodex no esté asociado ni aun circunstancialmente con la rosácea.

Es pertinente aclarar que a la fecha, cuando se habla de causalidad, no se lo hace ya con el sentido *determinista* del término (el efecto es inevitable a partir de la causa) sino de modo *probabilista* (vínculo generativo de muy alta probabilidad). Por

esta misma razón cuando se habla de causas se quiere decir “determinantes”, con cuyos efectos o consecuencias observados se intenta establecer “relaciones invariantes”. Interesa ciertamente el grado de seguridad efectiva frente al error que pudiere disimularse entre los vericuetos y procedimientos de una demostración, a cuyas conclusiones se pretende generalizar; por tal razón esta cuestión epistemológica no es simplemente especulativa. Los investigadores parecen extenderse cada vez menos en la validez de sus conclusiones. Es así que resulta difícil o imposible cumplir cabal y estrictamente con exigencias como los postulados de Koch, aún en el caso de la propia tuberculosis.

De atenernos a las formas usuales de verificar asociación entre variables (enunciadas por Austin Bradford Hill y aplicadas universalmente por la epidemiología en los más diversos diseños [86-89]), para probar plausiblemente una relación causal sería en tal caso insuperable un *estudio de cohortes*. Éste consistiría en el seguimiento de un grupo de personas con densidades detectables de *demodex folliculorum* y de un grupo libre de parásitos, durante 15 a 20 años, donde al momento del corte se establecerían los porcentajes de quienes enfermaron de rosácea y los que no. La potencia de tal estudio lo tornaría irrefutable, pero resultaría *faraónico* por sus costos y tiempo invertido [90], y además no parece factible mantener a los controles libres del demodex. Por dicha razón a nadie se le ha ocurrido seriamente plantear tal cosa hasta el momento; ello incluso tomando en cuenta la notable incidencia de rosácea, al menos entre la población caucásica, lo que en las grandes ciudades del país garantizaría suficiente amplitud muestral.

Otro tipo de estudio podría basarse en el empleo experimental de un acaricida (e.g.: ivermectina o lindano) que determinara, luego de la desaparición de la variable predictiva (demodex), una remisión o supresión de la rosácea (variable de impacto). Esto se ha intentado, pero ni los enfermos de rosácea regresan *ab initio*, ni tampoco permiten descartar que la supuesta “remisión” de la rosácea no haya ocurrido por mecanismos distintos de la desaparición física del parásito o que no se deba a las fluctuaciones clínicas típicas del proceso [32]. Ello se complementaría en forma patente con el hecho [comprobado por el uso por ejemplo de metronidazol, tetraciclinas o azufre precipitado] de que la mejoría en los pacientes no parece deberse a una disminución rotunda en la densidad de parásitos, como lo destacan Robinson [58] y Ramelet [21], aunque esto no sea corroborado por otros, entre ellos Hojyo-Tomoka y Domínguez Soto [64] en su clásico estudio.

Si bien la ausencia de *especificidad* en los resultados de un estudio, es una prueba débil en contra de una relación causal, no deja de constituirse adicionalmente en un toque de atención.

En apariencia tampoco podría establecerse un *gradiente biológico* entre densidad demodéctica y gravedad de rosácea: 1º) existen personas sin rosácea en las que la presencia del parásito es notoria; 2º) a pesar de un umbral *artificialmente* establecido (y discutible) de 5 demodex por cm<sup>2</sup>, resulta imposible correlacionar las densidades, con la magnitud del daño ocasionado por la enfermedad o su tiempo de evolución; 3º) la expresividad variable de la rosácea, con exacerbaciones y remisiones, no sólo de paciente a paciente sino de una época a otra de la vida, torna inoperable a toda escala de gravedad y por lo consiguiente su correlación con la densidad parasitaria.

La presencia del demodex no explica *plausiblemente* el daño vascular de la rosácea [43, 53, 91] ni su magnitud, y este daño no resulta *consistente* con la multiplicidad de factores vinculables con la enfermedad. No sería del todo imposible sembrar experimentalmente parásitos en la piel de voluntarios, pero parece discutible que

produjeran de este modo una rosácea [55, 91]; ello sin contar con que habría de requerir estudios sumamente engorrosos, por largos años y poco justificables éticamente, tanto más si fuera efectivamente cierta la asociación entre el demodex y la enfermedad. Por el momento no existe el sucedáneo de un modelo animal para la rosácea y por otro lado estos ácaros mantienen exclusividad notoria para la especie huésped.

La única alternativa realizable, tanto temporal como instrumentalmente [y éticamente compatible, ya que por lo demás no requiere necesariamente de prácticas invasivas], es el *estudio observacional* con un diseño basado en las características del de "casos y controles". A tal fin se determina microscópicamente la densidad acariana por el método de *biopsia superficial cutánea* de Marks y Dawber [69], en escenario controlado, con el fin de establecer el tipo de *asociación* entre la rosácea y el parásito. Ello es lo que han realizado con pequeños matices y variantes, los diversos investigadores que han abordado la indagación de este punto [34, 64-68, 85].

Estos estudios observacionales son diseños analíticos [no experimentales] que por la variable de impacto, evalúan *retrospectivamente* el que haya habido o no exposición a un factor causal, con la medición de una variable predictiva. Se determinaría pues en este caso que los pacientes con rosácea y sus controles [libres de la misma] hayan estado expuestos o no, y en qué grado, al *Demodex folliculorum*. Este tipo de diseño es ideal para enfermedades crónicas o con largos períodos de latencia como es la rosácea y aunque no es el caso, también para enfermedades muy poco frecuentes. Una ventaja adicional es que permiten considerar simultáneamente diversos factores con potencial influencia etiológica.

Sin embargo dicha modalidad no carece de riesgos y limitaciones [90]. En primer lugar, su "potencia" jamás alcanza para ser homologable con la de los *estudios de cohortes*. Luego, como exposición y enfermedad son anteriores al estudio, lo tornan susceptible a la influencia de diversos sesgos. Por ello, y para no restarle validez, debe procurarse que tanto casos como controles se obtengan de la misma o de poblaciones equivalentes, y además que no sean dispares en rasgos presuntamente críticos, cumpliéndose con criterios de inclusión y exclusión, minuciosamente diseñados y estrictos en grado sumo. Ello podría conspirar contra una óptima aleatorización de las muestras, restándole potencia, pero se trata de una limitación admitida. Una relación aceptable entre casos y controles va de 1:1 a 1:4, por encima de lo cual, no se traduce en un beneficio real para la potencia del estudio. Debe tenerse en cuenta que la información recogida sobre casos y controles nunca debería limitarse a la exposición de interés, sino completarse también con otros posibles factores de riesgo u otras exposiciones o situaciones potencialmente influyentes.

El *Demodex folliculorum* es regularmente estudiado en la actualidad, tomando en cuenta su densidad por cm<sup>2</sup> en la superficie cutánea [34, 64-68, 85]. Existiría un relativo consenso para medirla en todos los casos de rosácea en conjunto, o discriminados por tipos morfológicos [56], como por ejemplo: rosácea eritemato-telangiectásica, rosácea papulopustulosa, fimatosa, etc.; se comparan las densidades de los parásitos para cada una de las formas clínicas entre sí, con piel normal, con otras dermatosis...

Lo llamativo del caso es que, a pesar del acuerdo en que la *grasitud* de la zona resulta *determinante* para el desarrollo del parásito debido a su sebofilia, su densidad en rosácea y correspondientes controles no haya sido analizada considerando una disparidad entre *piel seborreica* y *piel seca*, tanto más cuanto que suele ser de práctica consuetudinaria (así lo hacía Ayres, por ejemplo) calificar a la rosácea de tal modo, según fuere el tipo de cutis. No se ha dilucidado *fehacientemente* todavía si el *Demodex folliculorum* es un mero comensal, que sencillamente aprovecha el terreno seborreico

para su desarrollo [independientemente de coexistir o no con un cuadro de rosácea], o bien guarda relación causa-efecto ya sea con la rosácea o con erupciones que la simulen, independientemente de la condición *grasa* o *seca* del cutis. La alternativa “grasitud o sequedad” del cutis sería pues un posible *factor confusor* crucial, que no habría sido tomado en cuenta en aquellos estudios consistentes en la medición de la densidad cutánea del parásito.

Es verdad que algunos investigadores como Beerman y Stokes [37], hubieron supuesto a la *seborrea* como factor de importancia etiológica en la rosácea. Ello habría de retomarse por parte de ciertos tratadistas de importancia como Domonkos [92], el que señaló una relativa superposición de la localización de la rosácea y de sitios seborreicos, sin dejar de mencionar su adhesión a la etiología demodéctica. Marks por su parte mencionó además la conjunción ocasional de rosácea y dermatitis seborreica [53]; de querer ello implicar algo más que una eventualidad, resultaría incongruente con los casos que se producen sobre piel seca. Pero como lo demostró Burton [93] la secreción sebácea no parece influir, al menos directamente, en la patogenia de la rosácea. Sin embargo es interesante tomarla en cuenta, no solamente para decidir un tratamiento local, sino también por su potencial influencia sobre el demodex.

Conviene distinguir entonces si el cutis sobre el cual se desarrolla una rosácea es preferentemente de tipo “graso” (o seborreico) o bien de tipo “seco”. Para ello es preciso no confundir el aspecto escamoso de algunas lesiones con un supuesto “carácter seco” de la piel donde asienta la lesión. No obstante las innumerables variaciones posibles (etarias, estacionales, climáticas, etc.) [94, 95], es factible establecer con exactitud esta discriminación para cada persona en un momento dado de su vida, sencillamente por características tales como: la untuosidad natural, el tipo de descamación, el grado de apertura de los poros sebáceos y otras diversas, las que suele habitualmente considerar en forma automática todo médico clínico.

Es bueno aclarar que otros investigadores [96] no han hallado una variación estacional en el flujo sebáceo; tampoco existirían diferencias raciales a pesar de que los negros suelen tener glándulas sebáceas más abultadas que los caucásicos. En este aspecto, los resultados podrían ampliar su validez.

Aparentemente las diferencias etarias y genéricas en dicho flujo serían atribuibles al monto de secreción androgénica; esto último explicaría la virtualmente mayor sequedad de la piel de muchas mujeres y la disminución general de la grasitud con la edad. Como la condición sebácea del cutis resulta disímil en mujeres y varones, cupo evaluar el impacto que ello tenía sobre el desarrollo del *Demodex folliculorum*.

Los factores de confusión [90, 97] son variables que producen sesgo entre un posible determinante y una enfermedad, peculiarmente en este caso entre el *demodex folliculorum* y la rosácea. Con el fin de realizar un aceptable estudio causal ha sido conveniente adoptar debidamente el modelo observacional más apropiado para su estudio, con todos los resguardos metodológicos necesarios [91, 97-100], identificando de manera inequívoca el papel que juega cada factor en el mismo.

La estratificación permite la comparación con un atributo de la variable confundidora (cutis graso, cutis seco) con el único inconveniente de requerir un mayor tamaño muestral. De este modo ha sido necesario comparar *densidad demodéctica* confrontando no sólo “rosácea” y “controles”, sino además: “piel seca”, “piel grasa”, “rosácea de piel seca”, “rosácea de piel grasa”, “controles de piel seca” y “controles de piel grasa”. Con este resguardo ineludible y dentro de sus límites de la indagación, este tipo de estudio puede contribuir a esclarecer la eventual importancia investida por la densidad cutánea del ácaro, como *factor de riesgo* en la patogenia de la rosácea.

### 2.3. Necesidad, oportunidad o conveniencia del estudio efectuado.

Si se demostrara de modo definitivo que el *Demodex Folliculorum* es en efecto un determinante en la patogenia de la rosácea, para su tratamiento bastaría simplemente con la apropiada administración de algún acaricida local (e.g. hexaclorociclohexano) o de uno general (e.g. ivermectina); todo ello sin necesidad de recurrir a tantos tratamientos inespecíficos en boga, a excepción de coadyuvantes eventuales o paliativos de secuelas. No se trata de una cuestión menor, ya que en todo caso sería irrazonable no utilizar sistemáticamente tal terapéutica, estereotípica pero eficaz, para una afección bastante habitual. Pero además de su frecuencia, la rosácea exhibe facetas que no parecen ahorrar preocupaciones para los que la padecen, como ser:

- 1) complicaciones oculares, generalmente leves aunque algunas de gravedad;
- 2) deformación del rostro (rinofima);
- 3) más que inestética, invalidante social (*facies* de bebedor, etc.) con una merma de oportunidades laborales y sociales;
- 4) por las mismas razones, afectación psicológica y autodiscriminación;
- 5) cronicidad con secuelas físicas irreversibles;
- 6) demanda permanente de atención médica y gastos en medicamentos.

Basta estudiar las implicaciones de la rosácea en el proceso de salud-enfermedad-atención, incluso limitados a un espacio singular, para comprender que la importancia del tema sobrepasa a las cuestiones meramente estéticas; aunque tampoco debería minimizarse si estuviera circunscrito a las mismas. En una cultura preponderantemente *visual* como la que parece enseñorearse de la vida actual, cualquier alejamiento de los patrones imperantes termina a la corta o a la larga por generar discriminación. Independientemente de las exigencias para el ingreso en determinados trabajos (e.g. aspecto físico, potencial ausentismo laboral, etc.), existe limitación para actividades que comportan la exposición a temperaturas altas, como ser los trabajos con hornos de cocinas o panificaciones, con maquinarias de secado o planchado de lavaderos y tintorerías, etc. Indefectiblemente se produce un agravamiento recurrente de la enfermedad y esto puede advertirlo cualquier médico asistencial. Dicho con una expresión cotidiana: hay que *ponerse en la piel* del paciente.

Probablemente muchos especialistas intuyan (o directamente sostengan) que la relación entre el *Demodex Folliculorum* y la rosácea, es meramente circunstancial; como es obvio el presente trabajo coincide con dicha posición, pero ello habrá de ser demostrarlo. De ser así, podría abandonarse una teoría baldía (así la suponemos) como tantas otras modas médicas, y desmalezar convenientemente el terreno para considerar otras posibles relaciones patogénicas alternativas, no descartadas hasta la fecha, o por enunciarse. Al quedar aclarado que el desarrollo del parásito está favorecido por el contenido graso de la superficie cutánea, tal como opinaba la Dra. Fuss [7] hace ya 70 años (ya fuere que se acepte o no que los demodex puedan ser determinantes de la rosácea) su profusión podría ser explicada sencillamente por un flujo sebáceo abundante en algunos casos, o eventualmente también por la base grasosa de ciertos cosméticos o medicaciones locales. Después de todo, como se verá, el *Demodex folliculorum* parece no requerir *ad summum* de sus huéspedes otra cosa que secreciones y detritus nutritivos, y adicionalmente algo de bienestar y molicie, produciendo a cambio la mínima molestia posible.



### 3. Hipótesis y objetivos.

#### 3.1. Hipótesis

El *Demodex folliculorum* es un comensal dependiente de la secreción sebácea, cuya densidad cutánea no constituye un factor de riesgo en la etiología de la rosácea.

#### 3.2. Objetivos principales del estudio.

Demostrar que:

1º) La medición de la densidad cutánea del *Demodex folliculorum* en mejillas es un índice más sensible, comparada con la de otros sectores de la cara, sea en lesiones o en piel no afectada.

2º) No hay diferencia en la densidad cutánea del *Demodex folliculorum* entre la totalidad de los casos y la totalidad de los controles.

3º) La densidad cutánea del *Demodex folliculorum* es significativamente mayor en piel seborreica, afectada o no por rosácea, que en piel seca, afectada o no por rosácea.

4º) La densidad cutánea del *Demodex folliculorum* es significativamente mayor en lesiones de rosácea producidas en piel seborreica, que en lesiones de rosácea producidas en piel seca.

5º) La densidad cutánea del *Demodex folliculorum* es significativamente mayor en piel seborreica no afectada por rosácea, que en piel seca no afectada por rosácea.

#### 3.3. Objetivos secundarios del estudio.

Averiguar si:

1º) La densidad cutánea del *Demodex folliculorum* aumenta con la edad y el género de la persona, antes o después de los 50 años, tanto si el sector de la toma está afectado por rosácea como si no lo está.

2º) La densidad cutánea del *Demodex folliculorum* en lesiones de rosácea, varía significativamente con la forma clínica y el tiempo de evolución de la enfermedad.

3º) La densidad cutánea del *Demodex folliculorum* varía con la época del año en que se realiza la toma, siendo mayor en meses de calor que en meses de frío, tanto en lesiones de rosácea, como en piel no afectada por rosácea, ya sea que se trate de piel seborreica o de piel seca.

4º) La densidad cutánea del *Demodex folliculorum* no varía con la severidad del daño solar en el sector de la toma.

5º) La densidad cutánea del *Demodex folliculorum* aumenta con la frecuencia del uso de cosméticos grasos en el sector de la toma.

6º) La densidad cutánea del *Demodex folliculorum* disminuye con el uso de elementos detergentes para la limpieza en el sector de la toma o con la frecuencia de la higiene en el sector de la toma.



## 4. Material y métodos.

### 4.1. Población estudiada.

Se ha realizado un estudio observacional por el cual se investigó a una muestra dirigida, compuesta por enfermos de rosácea y controles voluntarios; los segundos se caracterizaron, no sólo por carecer de dicha enfermedad o de alguna otra en el rostro, sino porque tampoco tenían antecedentes personales o familiares de aquélla.

La muestra de enfermos de rosácea y controles se extrajo de un conjunto de pacientes pertenecientes, tanto al consultorio privado como al de la entidad mutual "Centro Unión Dependientes" (la que consta de aproximadamente 8.000 afiliados), donde el investigador se desempeña como médico dermatólogo. La composición de la población que concurre a ambos consultorios, está similarmente caracterizada por componerse de trabajadores, empleados, comerciantes y profesionales mutualizados, de clase media y clase media baja, representativos de la mayoría de la población urbana de nuestro país.

Siguiendo a la clasificación de Fitzpatrick [101], se acepta salvo excepciones que la rosácea suele afectar preferentemente a personas con piel de los tipos I, II y ocasionalmente III. Los japoneses e indoamericanos parecen tener una incidencia mucho mayor que otras etnias y más parecida a la de los caucásicos. Este predominio caucásico resulta congruente con su preponderancia en el mencionado segmento poblacional y en la muestra estudiada. Fueron invitados además algunos controles voluntarios adicionales, provenientes del segmento representado por el resto de la muestra.

El diagnóstico de rosácea ha sido clínico en toda ocasión, ya que la confirmación histopatológica se consideró *redundante e inútilmente invasiva*, por no tratarse en este caso de un indicador concluyente [21, 22, 27, 33, 52, 53]. Para la clasificación en formas clínicas, se practicó una división con tres variedades: 1º rosácea *eritematotelangiectásica*, 2º rosácea *papulopustulosa* y 3º rosácea *fimatos* (sólo rinofima en esta muestra). No se distinguió entre rosácea eritematosa y rosácea telangiectásica, debido a que ambas suelen superponerse y no existe un claro pasaje desde una de ellas en estado "puro" a otra en estado también "puro"; se adoptó para ello el criterio más actualizado de clasificación [56]. Se mantuvo la distinción entre la *forma* eritematotelangiectásica y la papulopustulosa, a pesar de formas de transición con lesiones eritematotelangiectásicas sobre las que aparecían las lesiones papulopustulosas; estos últimos casos deben considerarse también una forma "papulopustulosa". No se detectaron formas puramente oculares, por lo que no se consideraron separadamente.

Todos los controles fueron apareados en grupos etarios y genéricos con los casos, tal que se tratara de personas de ambos géneros, mayores de 18 años y sin límite de edad superior. Tanto los casos como los controles fueron estratificados en dos grupos según el tipo de cutis del sector del rostro en donde se efectuó la toma para investigar; vale decir: de piel *grasa* o de piel *seca*. Esta discriminación se basa en la práctica usual por medio de la oleosidad, por el brillo u opacidad y por el grado de dilatación de los poros sebáceos. Como aparentemente no existirían variaciones circadianas o estacionales del flujo sebáceo [96], se trata de un parámetro muy fiable a los fines de esta estratificación.

## 4.2. Muestreo.

Por conveniencia, la modalidad adoptada ha sido la de un *muestreo dirigido*.

### 4.2.1. Criterios de inclusión y de exclusión:

Los criterios de inclusión establecidos han sido los siguientes:

- I. Para los casos:
  - enfermos de rosácea clásica en cualquiera de sus tres subtipos: eritematotelangiectásica, papulopustulosa o fimatosa.
  - concurrencia espontánea a la consulta mutualizada o privada
  - pertenencia a un nivel socioeconómico medio o bajo, constituido por trabajadores, empleados, comerciantes y profesionales (representativos de la mayoría de la población urbana de nuestro país)
  - Ambos géneros, mayores de 18 años y sin límite de edad superior
- II. Para los controles:
  - voluntarios sin rosácea, ni tampoco otra dermatosis en el rostro
  - población de origen socioeconómico similar a la de los casos.
  - concurrencia espontánea a los mismos sitios de consulta dermatológica que los casos y algunos invitados a participar con tal de pertenecer al mismo segmento poblacional del resto de los controles.
  - controles apareados con los casos por edad y género

Los criterios de exclusión establecidos han sido los siguientes:

- I. Para los casos:
  - cualquier tipo de reparo ético
  - falta de adhesión explícita al cuestionario o a la técnica empleada
  - imposibilidad de lectura de la toma antes de las 2 horas posteriores a la misma
  - ingesta de ivermectina u otro parasiticida, de antibióticos o de antimicóticos 1 mes previo a la toma.
- II. Para los controles:
  - cualquier tipo de reparo ético
  - falta de adhesión explícita al cuestionario o a la técnica empleada
  - enfermedad dermatológica en el rostro
  - antecedente personal o familiar de rosácea.
  - imposibilidad de lectura de la toma antes de las 2 horas posteriores a la misma.
  - ingesta de ivermectina u otro parasiticida, de antibióticos o de antimicóticos 1 mes previo a la toma.

### 4.2.2. Cálculo del tamaño muestral.

Por las características propias de la investigación planteada, se estimó conveniente un muestreo dirigido. El tamaño muestral se calculó en un mínimo de 60 casos y 60 controles; ello permitiría detectar una diferencia estimada en 3 puntos, con

un 98% de potencia y para comparaciones de subgrupos de aproximadamente 30, una potencia de 83%. Esto surgió de un cálculo de potencia, basado en el tamaño muestral estimado, para los estudios de casos y controles [90, 98].

#### 4.2.3 Factores de confusión previstos.

Dado que existen numerosos factores que podrían incidir sobre el desarrollo de los parásitos estudiados se tuvieron en cuenta los siguientes:

1. La eventual *influencia del mes de la toma y la estación del año*. Se realizaron mediciones tanto en casos como controles durante los 12 meses del año. Dicho reparo se originó en una posible variación estacional del flujo sebáceo, la que podría incidir sobre los parásitos.
2. El *uso de cremas de belleza y medicaciones de base grasa* por parte de cada caso o control, consignado para su comparación posterior.
3. El *uso de deterativos o emulsiones de limpieza y su frecuencia diaria*, consignados para su comparación posterior.
4. El *grado de daño solar* en tres categorías: leve, moderado y severo, consignado para su comparación posterior.
5. La *forma clínica de rosácea y el tiempo de evolución*, obviamente para el grupo de los casos, con el objeto de hallarse diferencias entre dichos subgrupos.

La tendencia del *tipo de cutis* (graso o seco) se tomó como una *subvariable* de los casos y los controles; ello por ser esencial para el planteo de este estudio y no como a un mero factor de confusión adicional.

### 4.3. Técnicas de recolección y registro de datos.

#### 4.3.1. Ficha - cuestionario.

Una importante fuente de datos ha sido un amplio cuestionario *ad hoc*, en el que no se ha descuidado preguntar por ninguno de los factores críticos -conocidos hasta la fecha- en lo que respecta a la rosácea y sus asociaciones. El mencionado cuestionario forma parte de una ficha en la que también se registran las mediciones y el consentimiento escrito informado del caso o control correspondiente.

En el sector principal del cuestionario, se consignan: el número de ficha y la fecha de la toma, además de los datos de filiación del paciente. La edad del paciente fue establecida rigurosamente por la fecha de su nacimiento, que es el dato que figura en la ficha.

Tres tópicos de importancia son establecidos antes de registrar los resultados de medición de la densidad demodéctica (DD):

- 1º) La *condición* de voluntario sin rosácea (y sin antecedentes personales o familiares de la misma), o la de paciente.
- 2º) La tendencia del *tipo de cutis* en el sitio de la toma: seco o graso
- 3º) El *grado de daño solar* en la zona de piel de las mediciones: leve, moderado o intenso; caracteriza al grado *moderado* la aparición de las arrugas finas, y al *intenso*, su acentuación con la adición de queratosis actínicas.

El sector principal del cuestionario se completa con una tabla para el registro del número de parásitos observados en cada una de tres mediciones, como así también su correspondiente densidad por cm<sup>2</sup>, para: mejilla, dorso de nariz, mentón y frente, como así también el promedio de las mediciones y de las DD.

Hay un segundo sector, que ha sido estipulado también tanto para casos como para controles, en el que se registran los *hábitos higiénicos y cosméticos* de la persona. Con este fin se indagaron:

- 1º) el uso de deterativos y/o emulsiones para la limpieza del rostro.
- 2º) La frecuencia de dicha limpieza.
- 3º) La frecuencia del uso (cotidiano, esporádico o negativo) de cosméticos de base grasosa.
- 4º) El eventual uso de medicaciones locales con base lipídica en el rostro.
- 5º) El ítem “otros” para dar lugar a destacar algún dato extraño o curioso no previsto.

Un tercer sector se estableció solamente para los casos. En él se registra el *tipo de rosácea* [56] padecido por el paciente, como así también sus *antecedentes* personales y la antigüedad con que se producen. Además se consignan antecedentes familiares. No falta finalmente destacar si el paciente padece de otra dermatosis simultáneamente.

Las *alteraciones coincidentes* constituían también un sector inicialmente pensado solamente para los casos, pero fue respondido además por todos los controles, para el caso de que dichas alteraciones pudieran resultar de interés, si es que existían o habían existido. Se centra la atención en la existencia durante el tiempo de evolución que llevaba la rosácea, de algunas de las siguientes asociaciones mencionadas como frecuentes para la misma:

- 1º) Migrañas iterativas
- 2º) Alteraciones digestivas recurrentes (gastritis o dispepsia por lo general)
- 3º) Alteraciones oculares: prurito ocular, blefaritis y conjuntivitis.
- 4º) Se previó no dejar de consignarse otra asociación que hubiera surgido del interrogatorio.

Un quinto sector (al dorso de la planilla de registro), estuvo constituido por el *consentimiento escrito informado* de rigor, firmado por la persona a la que la ficha se refiere. Como dato curioso puede mencionarse que una sola ficha no pudo utilizarse, debido a que la persona se negó a otorgar este consentimiento luego de completado el interrogatorio, y por lo tanto su registro se descartó para el estudio.

#### 4.3.2. Medición de la densidad demodéctica.

El método de “biopsia superficial cutánea” (BSC) fue ideado hace treinta años por Marks y Dawber (*Skin surface biopsy: an improved technique for the examination of the horny layer*) [69], aunque no para determinar la existencia cutánea del *Demodex folliculorum* sino como “una alternativa rápida y sencilla para el estudio de la capa córnea de la piel”. Se señala inicialmente una utilidad escasamente explotada: la detección de hifas y esporas de la *Malassezia furfur* (fijada la toma con acetona y coloreada con azul de metileno). No tardó este método en ser adoptado para el estudio de la densidad cutánea superficial del *Demodex folliculorum* [35, 64-68] debido principalmente a la practicidad, a la claridad del preparado y a la posibilidad de ver vivo al parásito por medio de una sencilla técnica *no invasiva*.

El método [tal cual fue empleado] consistió en colocar tres gotas de pegamento de *cianoacrilato* (La gotita®, Suprabond®) en un portaobjetos y aplicarlo sobre un determinado sector de piel, presionando suavemente durante los primeros 20 segundos. A los 30 o 40 segundos era separado, quedando adheridos la parte superficial de la capa córnea y el contenido de los folículos pilosebáceos, incluidos obviamente los seres vivos que ahí se encontraban. Es de rutina colocar luego un cubreobjetos adherido con bálsamo de Canadá. No se realizó fijación ni tinción alguna

y se lo observó “en fresco” por medio de un microscopio óptico con bajo aumento (basta con 100x para los ácaros en cuestión). Los parásitos exhiben claramente sus características anatómicas y movimientos, por lo que pueden ser muy fácilmente reconocidos hasta por un lego con un mínimo de entrenamiento.

Sin embargo la supervivencia de los mismos es muy fugaz (5 a 6 horas como máximo) tras lo cual mueren y se disgregan, tornándose finalmente irreconocibles, tal como lo destacan Forton [34] y Frega Potenza [67]. La observación y cuantificación debe ser pues efectuada en el momento de la toma o en el escaso lapso que permite la sobrevida de los ácaros, sumamente sensibles a la desecación y variaciones de temperatura.

Algunos investigadores prescriben el uso de un aro de papel aplicado sobre el preparado, para delimitar exactamente un área de un centímetro cuadrado, con el objeto de contar en dicha área la cantidad de parásitos y así calcular sencillamente su densidad. Debe notarse que el uso de dicho aro no tiene en cuenta la habitual dispersión poco homogénea de los parásitos en la muestra, cabiendo la posibilidad de que el área de medición [más reducida] recaiga en un sector de escasa o nula densidad acariana. En este trabajo no se adoptó exactamente la lectura estándar y se prefirió medir el número de parásitos en una superficie mayor: la encerrada por el cubreobjetos, de 1,8x1,8 cm. La DD se obtiene al dividir por el índice: 3,24 a la cantidad de parásitos, o sea por el número de centímetros cuadrados ocupado por el propio cubreobjetos (1,8<sup>2</sup>). Ello disminuye la probabilidad de *submediciones* o *falsos negativos* al considerar de hecho una muestra de mayor dimensión, aunque implique el leve esfuerzo de un cálculo adicional. Excepto por dicha variación, la técnica de la toma y su medición poco difieren de la empleada en otras investigaciones.

Un punto muy importante a tener en cuenta es justamente el sitio de la toma. Para estudiar a la rosácea las BSC debían realizarse en los sectores afectados por la enfermedad (habitualmente sitios en los que la piel del rostro tiene menor movilidad) y entre ellos hubieron de elegirse a tres diferentes. Así se adoptaron cuatro lugares posibles de toma: la mejilla más afectada, dorso de nariz, mentón y frente. Las tomas se realizaron en los tres sectores más intensamente afectados entre los mencionados, ello debido -entre otras razones- a que no siempre las lesiones suelen ser enteramente simétricas. Es así que a cada paciente se le realizaron tres BSC cuyos resultados luego se promediaron. Debe señalarse que por persona se escrutaron casi 10 cm<sup>2</sup> de superficie (3,24 cm<sup>2</sup> x 3 tomas = 9,72 cm<sup>2</sup>), coincidente con la superficie estudiada por Bonnar en su estudio [65] si bien la muestra se habría recolectado en 6 tomas y no en 3 como en éste caso.

Sin embargo a poco del estudio, se pudo comprobar que no todos los sectores eran igualmente sensibles y pertinentes para esta medición. Mientras que en frente y mentón aún a pesar de estar afectados, las mediciones solían ser huera, en nariz y sobre todo en *mejillas* de los mismos pacientes se podían encontrar densidades notables. Por ello se decidió no utilizar finalmente el promedio de mediciones sino sólo aquella cuya ubicación resultara la más *sensible* para todo el estudio. Para ello se hubieron de comparar las medias de cada sector, empleando el test no-paramétrico de Friedman [98]. Se consideró como bloque a cada individuo estudiado y como grupos a comparar los 4 distintos sitios de toma. Por los datos analizados se comprobó que la más apropiada por la sensibilidad del método es la *DD de la mejilla*; ello coincide con las conclusiones de otros investigadores [65, 66, 68]. No es tampoco indiferente que la rosácea (motivo de este estudio) suele predominar en dicho sector de la cara, circunstancia fortuita que ha llevado a vincularla con el parásito.

Por dichas razones la medición de la mejilla ha sido utilizada para todas las comparaciones, aún admitiendo que en algunos casos la lectura de este sector haya podido obtener un registro menor al de otro; en estos casos, naturalmente se ha considerado sólo la DD de la mejilla para *no sesgar* el método empleado.

No obstante concordarse con Frega Potenza y colaboradores [67] en que “la negatividad no excluye la presencia del parásito”, esta situación parece estar minimizada con la optimación que se adoptó (ampliación del campo de medición); por ello este eventual subregistro no tendría lugar o carecería de trascendencia con las características del presente estudio. Al diversificar los sitios de toma no se han producido DD comparativamente idénticas en los cuatro sectores elegidos, como sería de esperar con una baja sensibilidad generalizada, sino que ha observado un nítido predominio de “positividades” particularmente en la mejilla. Ello habla más bien de una cuestión de *pertinencia* respecto del sitio elegido para la medición, que de inconstancia en la sensibilidad de la técnica, por lo demás ya indiscutiblemente normalizada.

Es verdad que Forton y Song [66] aconsejan una curiosa variante con *tomas seriadas* (aproximadamente 5) en cada sitio; pero como ellos mismos lo reconocen: en algunas personas no se pueden realizar más de dos sin dejar de producir sangrado, lo que hace que en algunos casos el número de tomas sea diferente, tornando irregular a la medición e invasiva a la técnica de recolección. A otros investigadores no parece interesarles la aplicabilidad de las tomas seriadas, ni tampoco se molestan en discriminar entre piel poco y muy queratósica, según el argumento escasamente convincente esgrimido por Forton. Es evidente que por mucho o poco queratósica que sea la piel de la toma, la cantidad y composición de los folículos sebáceos (cuyo contenido resulte extraído) no parecen estar influidas por el grosor de la capa córnea. Por todas estas razones no se consideró aplicar dichas tomas seriadas en lugar de la técnica acostumbrada.

Para realizar la toma debe cuidarse que el cianoacrilato alcance debidamente a coagularse, con el fin de extraer una muestra adecuada [64, 66] Para ello, es necesario que tanto los portaobjetos como la piel estén limpios. Por lo mismo conviene contraindicar el uso de cremas de belleza, lociones de limpieza y medicaciones locales en las 24 horas anteriores a la toma. Además, conviene que la limpieza sea realizada tan solo con agua, evitando detergentes o solventes que pudieren eventualmente alterar al contenido lipídico natural de la superficie cutánea donde se hallan parásitos.

Aunque la detección del *Demodex folliculorum* es un trámite bastante sencillo y normalizado -lo que difícilmente podría dar lugar a errores- no pareció desencaminado que un observador independiente hiciera un “control de calidad”, efectuando la lectura de algunos preparados escogidos al azar. Ello ha sido tenido en cuenta, sin constatare discordancia con los registros de este estudio.

#### **4.4. Modelo.**

Se han determinado cuatro unidades de análisis (UA) para el presente estudio.

Estas UA toman en cuenta a dos variables directrices del trabajo, como lo son la existencia o no de rosácea y el tipo de cutis, según su tendencia predominante a la grasitud o a la sequedad.

Una primera UA está constituida por enfermos de rosácea cuyas lesiones asientan sobre piel grasa, la segunda por enfermos de rosácea con lesiones que asientan

sobre piel seca, una tercera de controles con piel grasa y una cuarta de controles con piel seca. A estas cuatro unidades de análisis se las denominará en adelante:

- 1<sup>a</sup>) rosácea de piel grasa (RG)
- 2<sup>a</sup>) rosácea de piel seca (RS)
- 3<sup>a</sup>) control de piel grasa (CG)
- 4<sup>a</sup>) control de piel seca (CS)

Para cada unidad de análisis se estudió la densidad superficial cutánea del *Demodex folliculorum* en estado adulto, tomada por el método normalizado de biopsia superficial cutánea de Marks y Dawber [69]. Dicha densidad constituye la *variable predictiva* del estudio, constituyéndose la presencia o no de rosácea, ya sea con piel grasa o con piel seca, en la *variable de impacto*.

La comparación de las cuatro UA constituye una primera matriz de datos [98]. Ello sería contrastar las RG contra las RS y los CG contra los CS.

Una segunda matriz de datos adopta como unidades de análisis a las siguientes:

a. *Personas de piel seborreica* (fusión de las UA I y III de la primera matriz) y b. *Personas de piel seca* (fusión de las UA II y IV de la primera matriz).

Una tercera matriz de datos esta constituida por dos unidades de análisis: a. *Enfermos de rosácea* (fusión de las UA I y II de la matriz anterior) y b. *Controles* (fusión de las UA III y IV).

La consideración de los resultados arrojados por las mencionadas matrices de datos funda el nudo central de los objetivos principales del estudio y su discusión.

Debe ser atendido primeramente un nivel de fragmentación constituido por las densidades demodécticas (DD) en los distintos sectores de la cara (mejilla, dorso de nariz, mentón y frente). La comparación de estas distintas subunidades ha permitido establecer el sitio más sensible para la toma, y en consecuencia el más apropiado a los fines de determinar la DD.

Las variables continuas (edad, densidad demodéctica) son expresadas como la media más/menos ( $\pm$ ) el desvío estándar. Las comparaciones entre grupos se efectúan en relación a la edad, al género, al tipo de cutis y a la densidad superficial cutánea de *Demodex folliculorum*. Las variables categóricas requieren de la *Prueba de  $\chi^2$* ; en tanto, a las mediciones cuantitativas se les aplica el *Análisis de la varianza no paramétrico* (Kruskal-Wallis). El efecto de potenciales factores confusores resulta determinado o desestimado por el *Análisis multivariado* [90].



## 5. Resultados.

### 5.1. Presentación de la muestra estudiada.

La muestra estuvo constituida por un total de **124** personas estudiadas (entre casos y controles), siendo **81** las mujeres y **43** los varones. La edad promedio del conjunto de mujeres estudiadas fue de **48,32 ( $\pm 19,11$ )** y la de los varones, de **52,40 ( $\pm 18,13$ )**, con un promedio general para la población estudiada, de **49,73 ( $\pm 18,8$ )** años.

La cantidad de casos registrados fue de **63**, sumando **43** mujeres y **20** varones. La edad promedio de las mujeres afectadas por rosácea fue de **46,74 ( $\pm 17,17$ )** y la de los varones, de **56,1 ( $\pm 17,22$ )**; ello arrojó un promedio para los enfermos de rosácea, de **49,71 ( $\pm 17,60$ )** años. El número de controles registrados fue de **61**, sumando **38** mujeres y **23** varones. Los controles se conformaron con una media etaria de **50,11 ( $\pm 21,17$ )** para las mujeres y de **49,17 ( $\pm 18,65$ )** para los varones, resultando promediada la totalidad en **49,75 ( $\pm 20,10$ )** años.

Nótese (cfr. *Tabla n° 1*) que:

1°. No hay diferencia en el promedio etario entre la totalidad de los casos y la de los controles (sumados mujeres y varones).

2°. No hay diferencia en el promedio etario entre la totalidad de las mujeres y la de los varones (sumados casos y controles).

3°. La edad promedio de los casos de género femenino, no arrojó diferencias con los controles respectivos (**P = 0,63**).

4°. La edad promedio de los casos de género masculino, no arrojó diferencias con los controles respectivos (**P = 0,23**).

5°. Entre los controles de género masculino y los femeninos no hubo una diferencia etaria destacable; pero entre los casos, la edad promedio de los varones fue superior a la de las mujeres (♀ [**46,74 $\pm 17,17$** ] vs. ♂ [**56,1 $\pm 17,21$** ]; **P < 0,05**).

6°. No obstante la aparente discordancia en el punto 5, por estudios de correlación entre densidades demodécticas y edad, se demostró la inexistencia de asociación entre DD de mejilla en casos (**r = 0,01**) y en controles (**r = 0,05**), por lo que la edad no tiene efecto sobre la variable esencial de la presente investigación.

*Tabla n° 1.*

Promedios	♀	♂	totales
N° Casos	43	20	63
Edad promedio	46,74( $\pm 17,17$ )	56,1( $\pm 17,22$ )	49,71( $\pm 17,60$ )
N° Controles	38	23	61
Edad promedio	50,11( $\pm 21,17$ )	49,17( $\pm 18,65$ )	49,75( $\pm 20,10$ )
N° Registros	81	43	124
Promedios etarios	48,32( $\pm 19,11$ )	52,40( $\pm 18,13$ )	49,73( $\pm 18,80$ )

Aunque sin habérsela diseñado deliberadamente, la muestra estudiada resultó congruente con la opinión de muchos tratadistas en dos aspectos: que la rosácea predomina en mujeres aproximadamente a razón de 2:1 respecto de los varones y que la edad promedio de los pacientes ronda entre los 45 y 55 años [cfr. *Tabla n°1*].

Las **124** personas estudiadas se repartieron entre **59** de cutis graso y **65** de cutis seco. La edad promedio de las **59** personas de cutis graso fue de **46,64 ( $\pm 18,24$ )**, resultando **26** las mujeres, con un promedio etario de **42,54 ( $\pm 18,22$ )**, y **33** el número de varones, con **49,88 ( $\pm 17,86$ )**. Las **65** personas de cutis seco promediaron **52,54 ( $\pm 19,00$ )** años, conformadas por **55** mujeres de **51,06 ( $\pm 19,06$ )** y por **10** varones de **60,7 ( $\pm 17,28$ )**. Considerando la edad y el género de las personas (se tratare de casos o controles), la distribución de grasitud o sequedad cutáneas concuerdan con las esperadas para la población general [94-96], produciéndose un aparente cambio entre los 50 y 55 años aproximadamente; entre las mujeres, ello ocurriría con anticipo respecto de los varones, en los que además dicho cambio parecería ser mucho más paulatino.

Entre los casos de rosácea se encontraron **14** mujeres con piel grasa y **29** mujeres con piel seca; en tanto para los varones las cifras fueron de **14** con piel grasa y **6** con piel seca. Ello sumó [para los enfermos de rosácea, varones y mujeres] un total de **28** casos con piel grasa y **35** con piel seca.

Entre los controles se registraron **12** mujeres con piel grasa y **26** con piel seca, frente a **19** varones con piel grasa y **4** con piel seca; y totalizaron, ambos géneros: **31** controles con piel grasa y **30** con piel seca [cfr. *Tabla n°2*].

*Tabla n° 2.*

	♀ Ros.	♂ Ros.	Tot. R	♀ Ctrl	♂ Ctrl	Tot. C	Totales
Piel grasa	14	14	28	12	19	31	59
Piel seca	29	6	35	26	4	30	65
<b>Totales</b>	<b>43</b>	<b>20</b>	<b>63</b>	<b>38</b>	<b>23</b>	<b>61</b>	<b>124</b>

Por una sencilla comparación entre los datos muestrales correspondientes [teniendo en cuenta la mera descripción de la población estudiada], se nota con claridad que en las *mujeres* las lesiones de rosácea asientan con preferencia sobre *piel seca* aproximadamente a razón de 2:1 respecto de piel grasa; pero dicha relación se invierte para los *varones*, duplicándose los casos sobre *piel grasa* respecto de los de piel seca. Estas *proporciones de piel grasa y seca por género* parecen repetirse entre los controles [cfr. *Tabla n°2*] y coinciden con la tendencia marcada en otras series [96].

Respecto de su promedio etario, en relación con la grasitud o sequedad de la piel, casos y controles se distribuyeron del siguiente modo:

**RG: 28** enfermos de rosácea sobre piel grasa promediando los **47,04 ( $\pm 17,75$ )**;

**RS: 35** enfermos sobre piel seca, con una edad promedio de **51,86 ( $\pm 17,45$ )**;

**CG: 31** controles de piel grasa, cuyo promedio etario era de **46,29 ( $\pm 18,95$ )**;

**CS: 30** controles de piel seca, con una media de **53,33 ( $\pm 20,94$ )** años.

Éstas serían las 4 unidades de análisis mencionadas en la modelización (4.4).

Por otro lado, los **63** casos de rosácea estuvieron conformados con un predominio de la variante *eritematotelangiectásica*, a razón de 2:1 aproximadamente, respecto de la *papulopustulosa*. Como en casi todas las series, las formas *fimatosas* han resultado en notoria minoría [cfr. *Tabla n°3*].

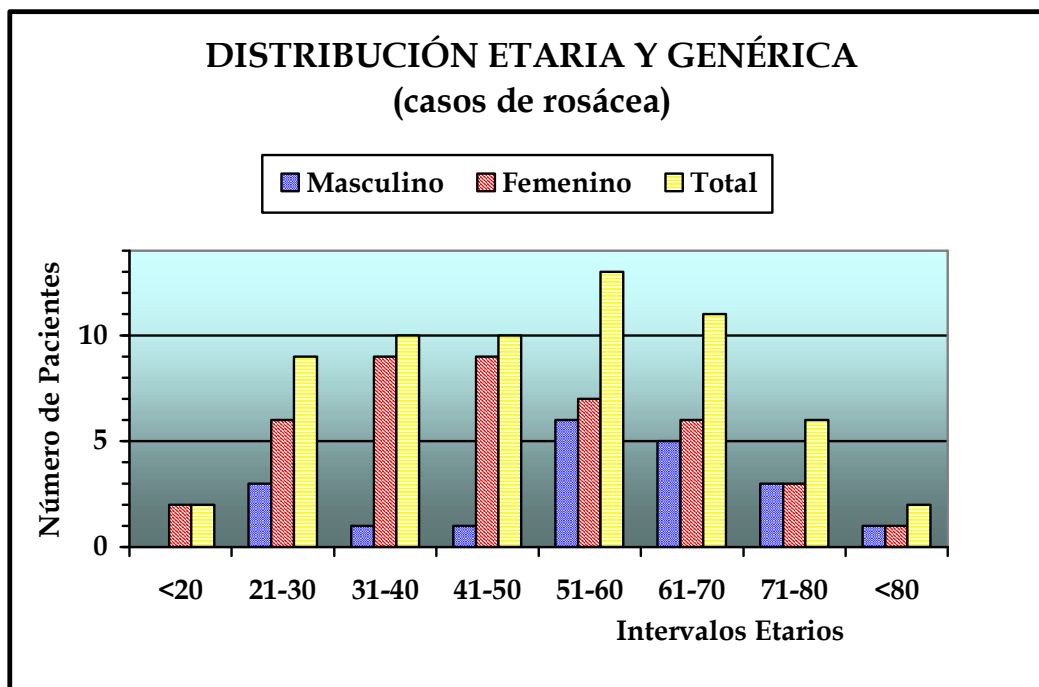
De los 42 pacientes con *formas eritematotelangiectásicas*, 32 fueron mujeres, correspondiendo a 23 sobre cutis seco y a 9 sobre cutis graso; por otro lado resultaron 10 varones: 5 de cutis seco y 5 de cutis graso. De los 19 pacientes con *formas papulopustulosas* se contabilizaron 11 mujeres, 6 de cutis seco y 5, graso; los varones en cambio fueron 8, uno solo con cutis seco y 7 con cutis graso. Los dos casos de *rinofima* se produjeron en varones de cutis graso.

Tabla n° 3.

	R. Eritemato-telangiectásica	R. Pápulo-pustulosa	Rosácea Fimatosa	<i>Totales:</i>
♀ piel seca	23	6	-	29
♀ piel grasa	9	5	-	14
♂ piel seca	5	1	-	6
♂ piel grasa	5	7	2	14
<i>Totales:</i>	42	19	2	63

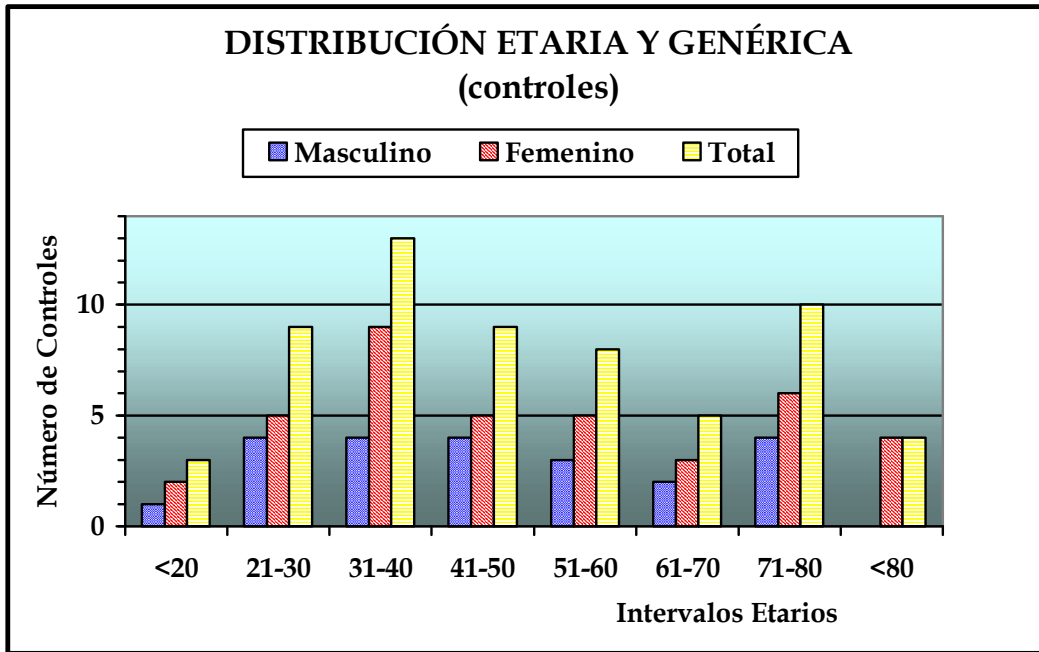
A diferencia de los hallazgos de Sibenge y de otros investigadores [55, 102], no se obtuvo un predominio etario bimodal de casos en las 4ª y 7ª décadas, pero sí un único pico entre la 5ª y 6ª (alrededor de los 50 años), tal como se lo ha afirmado clásicamente [cfr. Gráfico n° 1].

Gráfico n° 1



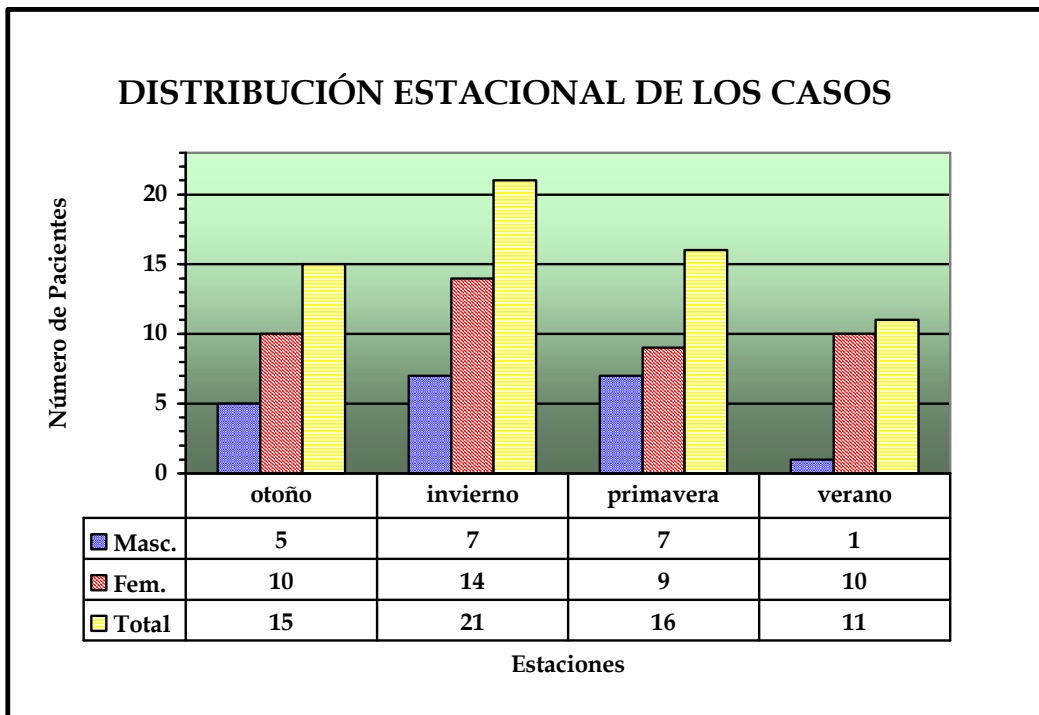
Los controles se aparean sin diferencias significativas respecto de los casos [cfr. Gráfico n°2].

Gráfico n° 2



Como puede comprobarse por la distribución estacional de los casos, ha existido un discreto incremento de la consulta en las épocas de frío y una ligera pero sugestiva merma en las estivales [cfr. Gráfico n° 3].

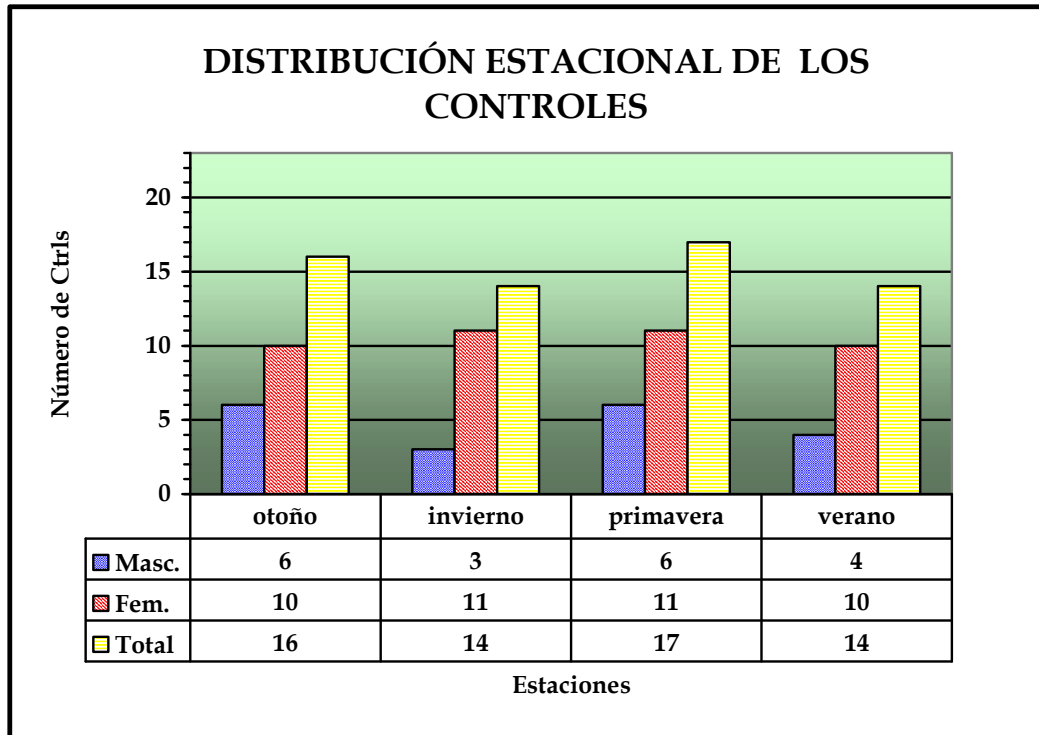
Gráfico n° 3



Se puede suponer que en esta distribución moderadamente dispar de los casos, debe haber influido el acostumbrado agravamiento invernal por uso incrementado de calefacción y un mayor consumo de alimentos y bebidas calientes [36, 40, 43]. Es además explicable la merma en la consulta estival, quizás por una habitual mejoría para dicha época en muchos pacientes, en concordancia con lo referido por otros estudiosos del tema [103]. En el 6.2.3 se efectúan mayores consideraciones respecto de la cuestión.

La distribución estacional de los controles no parece diferir fundamentalmente de la de los casos (cfr. Gráficos n° 3 y 4).

Gráfico n° 4



Debe advertirse sin embargo que la función determinante del calor y el clima sobre la patogenia la rosácea, todavía sigue mostrando demasiadas incógnitas y más aspectos polémicos de los deseables, lo que ameritaría otros estudios con un enfoque diferente, no ya sobre el *Demodex folliculorum*.

Al momento de efectuarse la toma, las lesiones de rosácea llevaban una antigüedad evolutiva promedio de **13,72 (± 12,07)** años. Para la consulta no existiría prácticamente diferencia, en la antigüedad evolutiva del proceso, entre mujeres y varones (♀ [13,2 ±10,82] - ♂ [15,25±15,64]); ello es aparentemente independiente de que aquéllas dupliquen el registro masculino. Si es que [como algunos dicen] realmente las mujeres consultan con mayor frecuencia, no parece que lo hicieran con más premura; pero las razones para esta divergencia son tema de discusión aparte.

Es curioso que factores tales como el uso alternativo de detergentes o lociones de limpieza, de cosméticos y medicaciones grasosas, tampoco parezcan mayormente influir sobre la distribución de la DD; esta cuestión será aclarada oportunamente más adelante (cfr. 5.2.4 y 6.2.5) en los resultados y la discusión de los mismos.

### *Resumen de los 124 registros*

**Cantidad de pacientes registrados: 63 [♂:20/♀:43]**  
**Cantidad de controles registrados: 61 [♂:23/♀:38]**  
**Promedios etarios globales: Muestra: 49,73 (±18,80)**  
**Casos: 49,71 (±17,6) <> Controles: 49,75 (±20,10)**  
**Edad promedio casos: ♀ = 46,74 (±17,17) <> ♂ = 56,10 (±17,22)**  
**Edad promedio controles: ♀ = 50,11 (± 21,17) <> ♂ = 49,17 (± 18,65)**

**Casos sobre cutis graso (RG): 28 - media etaria: 47,04 (±17,75)**  
**Casos sobre cutis seco (RS): 35 - media etaria: 51,86 (±17,45)**  
**Controles sobre cutis graso (CG): 31 - media etaria: 46,29 (±18,95)**  
**Controles sobre cutis seco (CS): 30 - media etaria: 53,33 (±20,94)**

**Casos (formas clínicas): Eritematotelangiectásicas: 42**  
**Papulopustulosas: 19 - Fimatosas: 2**  
**Antigüedad lesional a la consulta: 13,72 ± 12,07 años**  
**(Antigüedad: ♀ [13,20 ±10,82] <> ♂ [15,25±15,64])**

Los datos del presente trabajo, exhiben una *paridad aceptable* entre casos y controles, cuanto menos respecto de su edad y género; además en la obtención de los registros la distribución estacional no difiere estadísticamente (*mes de la toma vs. grupos de sujetos: P = 0,567  $\chi^2$* ). La posible influencia confusora de dichos factores queda minimizada para los fines del estudio.

## 5.2. Registros de la densidad demodéctica.

### 5.2.1 Distribución sectorial de la DD.

La densidad demodéctica fue registrada para cada persona (enfermo de rosácea o control) en tres de cuatro sectores de la cara: las mejillas, nariz, mentón y frente, y luego promediada (cfr. 4.3.2). Sin embargo la sensibilidad de la medición resultó muy diferente en mejillas y nariz, comparada con la de mentón y frente, como se detalla a continuación:

- En la *mejilla*, sobre un total de 124 personas registradas (sumados casos y controles), se obtuvieron 70 registros negativos (sin presencia del parásito); en los 54 restantes (43,5%), se hallaron demodex, con una densidad promedio de **5,09 (±4,57) por cm<sup>2</sup>**.
- En la *nariz* se obtuvieron 100 registros de los que 82 (82%) eran negativos y sólo **18 (18%)** resultaron positivos, con una DD promedio de **3,70 (±3,75) por cm<sup>2</sup>**.
- En el *mentón* hubo 61 registros de los que 52 resultaron negativos y 9 (14,8%) arrojaron una DD promedio de **4,42 (±2,58) por cm<sup>2</sup>**.
- En la *frente*, sólo **3 (3,40%)** positivos de 87 registros que promediaron una DD de **1,34 (±0,64) por cm<sup>2</sup>**.

- El *promedio [intersectorial]* resultó positivo en **56 (45,20%)** de 124 registros, con una DD promedio sólo para todos los registros positivos de **2,33 ( $\pm 2,32$ ) demodex por cm<sup>2</sup>.**

*Tabla n° 4.*

Sectores	n negativos	n positivos	DD promedio
<i>Mejillas</i>	70	54	5,09 ( $\pm 4,57$ )
<i>Nariz</i>	82	18	3,70 ( $\pm 3,75$ )
<i>Mentón</i>	52	9	4,42 ( $\pm 2,58$ )
<i>Frente</i>	84	3	1,34 ( $\pm 0,64$ )
<i>Promedio</i>	68	56	2,33 ( $\pm 2,32$ )

Como resulta obvio, la baja densidad que arroja el *promedio intersectorial* se debe tanto a la desproporción entre la baja o nula densidad, como al escaso registro obtenido, sobre todo en mentón y frente pero también en nariz, respecto de la DD de mejillas (cfr. *Tabla n° 4*). Va de suyo que estas mediciones podrían no ser tan fidedignas y el considerarlas quizás habría de conducir a serias distorsiones de los resultados. Hubo pues que elegir al sector donde las mediciones fueran lo suficientemente sensibles y con abundancia de registro, como para que admitieran comparaciones verdaderamente confiables. Para verificar dicha presunción se hubieron de analizar a las medianas de cada sector, empleando el test no-paramétrico de Friedman [90, 98]; se consideró como bloque a cada individuo estudiado y como grupos a comparar los 4 distintos sitios de toma. De los datos analizados se destaca a la DD de la *mejilla*, como la más apropiada por la sensibilidad del método; ello concuerda con las conclusiones de otros investigadores [65, 66, 68, 81, 85]. Es por resultar *la medición más sensible*, y porque además dicho sector suele ser el más comúnmente afectado por la rosácea, que se decidió limitarse a ella para el presente estudio. En adelante, al mencionarse “DD” sin otra aclaración, deberá sobreentenderse que se hace referencia a la de *mejillas*.

### 5.2.2 Distribución etaria y genérica de la DD.

Los registros positivos de mejillas, según edad y género, han resultado como sigue:

- 1°. De **54** registros positivos hubo **29** mujeres con una DD promedio de **4,28 ( $\pm 4,29$ )** y **25** varones con **6,03 ( $\pm 4,8$ )**.
- 2°. De **29** registros positivos *menores de 50 años* hubo **17** mujeres con una DD promedio de **4,21 ( $\pm 3,77$ )** y **12** varones con **5,04 ( $\pm 3,32$ )**.
- 3°. De **25** registros positivos *mayores de 50 años* hubo **12** mujeres con una DD promedio de **4,37 ( $\pm 5,11$ )** y **13** varones con **6,95 ( $\pm 5,84$ )**.

La densidad demodéctica no sería creciente con la edad (cfr. *Tabla n° 5*). La diferencia en los registros antes y después de los 50, no ha resultado significativa a la comparación estadística. Hubo **25** positivos entre los *mayores de 50 años* con un promedio de la DD de **5,71  $\pm 5,54$**  y **29** registros positivos entre los *menores de 50* con una DD promedio de **4,55  $\pm 3,55$** . Estadísticamente la diferencia *no es significativa* ( $P = 0,82$ ).

Tomando intervalos etarios de 10 años, el *número* de registros positivos de DD presenta una distribución con un pico en la 5ª década; pero las mediciones mayores de

la DD no se repartieron armónicamente con la cantidad de casos, ni con un orden particular (Cfr. *Gráfico n° 5* y *Tabla n° 5*).

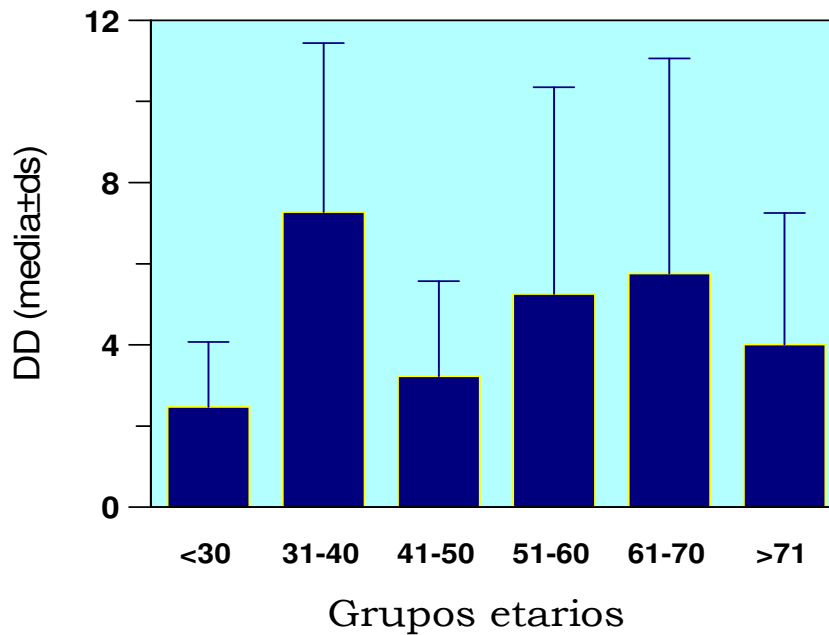
Puede resultar de interés cotejar minuciosamente las DD discriminadas por género entre los casos positivos, distribuidas según los intervalos etarios considerados.

*Tabla n° 5.*

edad	mujeres		varones		totales	
	N	DD	N	DD	N	DD
= ó <30	3	1,24 ±0,53	5	3,39 ±1,51	8	2,47 ±1,60
31 - 40	7	7,04 ±4,25	3	8,64 ±0,82	10	7,27 ±4,17
41 - 50	7	1,42 ±1,97	4	3,39 ±3,10	11	3,23 ±2,34
51 - 60	6	3,47 ±2,62	3	7,61 ±8,51	9	5,25 ±5,70
61 - 70	2	2,61 ±1,53	6	7,32 ±6,07	8	5,76 ±5,34
= ó >71	4	4,22 ±2,34	4	3,81 ±4,55	8	4,01 ±3,24

En la discusión (cfr. 6.2.1) se analizarán las implicaciones de esta desigual distribución de registros entre mujeres y varones, que expresa en apariencia una cierta bipolaridad en los gráficos y tablas.

*Gráfico n° 5*



Al predominar a razón de 2:1 el cutis seco en las mujeres, e inversamente el cutis graso en los varones, también en razón de 2:1, se hubieran esperado mediciones superiores en la DD de los registros positivos en varones. De los 10 registros de cutis seco entre varones ninguno tuvo mediciones positivas y de los 55 registros de cutis seco en mujeres sólo 9 resultaron positivos, por lo que la comparación genérica para el cutis seco no pudo realizarse. Sin embargo, entre los registros de cutis graso en 20

positivos femeninos de 26 (5,09±4,81) y los de cutis graso en 25 positivos masculinos de 33 (6,03±4,80), la diferencia *no fue estadísticamente significativa*.

### 5.2.3 Distribución de la DD según los objetivos principales del estudio.

#### 1°. Registro comparativo de *casos globales vs. controles globales*.

De los **124** registros hubo **63** casos y **61** controles. Entre los casos, 40 resultaron negativos y **23** positivos, cuya DD promedio fue de **6,06 (± 5,56)**. Entre los controles, 30 resultaron negativos y **31** positivos, cuya DD promedio fue de **4,37 (±3,61)**.

La comparación *no reveló diferencia significativa* entre los registros positivos de los *casos* y los de los *controles*, por lo que globalmente ambos grupos deben considerarse *similares*.

#### 2°. Registro comparativo de *suma de casos y controles positivos sobre cutis graso vs. suma de casos y controles positivos sobre cutis seco*.

De los **124** registros hubo **59** de personas con cutis graso y **65** con cutis seco. Entre los 59 sobre cutis graso, 14 resultaron negativos y **45** positivos, cuya DD promedio fue de **5,61 (±4,78)**. Entre los 65 sobre cutis seco, 56 resultaron negativos y sólo **9** positivos, cuya DD promedio fue de **2,47 (±1,99)**.

La comparación del registro global de la DD entre la suma de casos y controles positivos sobre *cutis graso* y la de casos y controles positivos sobre *cutis seco*, reveló una *diferencia significativa (P <0,05)*.

#### 3°. Registro comparativo de *casos de rosácea sobre cutis graso vs. casos de rosácea sobre cutis seco*.

Entre los **28** casos de rosácea sobre cutis graso (RG), 10 registros resultaron negativos y **18** positivos, cuya DD promedio fue de **6,82 (±5,99)**.

Entre los **35** casos de rosácea sobre cutis seco (RS), 30 registros resultaron negativos y **5** positivos, cuya DD promedio fue de **3,33 (±2,32)**.

El análisis de la presencia del *Demodex folliculorum* según el tipo de cutis, circunscrito a rosácea, reveló que sobre **28** casos sobre cutis graso **18** eran positivos, mientras que en los de cutis seco sólo **5** de **35** registros presentaban positividad. Esto se reflejó en una **diferencia estadística altamente significativa (P<0,0002  $\chi^2$ )**. Al comparar únicamente entre los registros positivos de los casos, la DD de los asentados en cutis graso (6,82 ±5,99) y los sobre cutis seco (3,33 ±2,32), la tendencia no lograba el nivel de significación estadística, debido al *reducido número de registros positivos entre las rosáceas de cutis seco* [cfr. gráfico n° 6].

#### 4°. Registro comparativo de *controles sobre cutis graso vs. controles sobre cutis seco*.

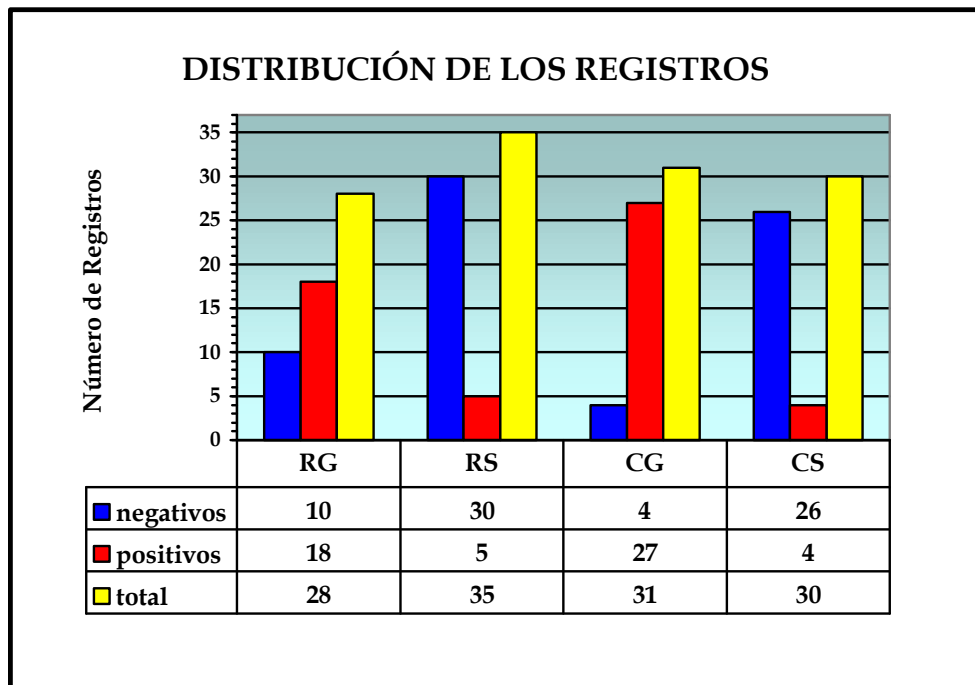
Entre los **31** controles con cutis graso (CG), 4 registros resultaron negativos y **27** positivos, cuya DD promedio fue de **4,81 (±3,66)**.

Entre los **30** controles con cutis seco (CS), 26 registros resultaron negativos y **4** positivos, cuya DD promedio fue de **1,39 (±0,81)**.

Al comparar la presencia del *Demodex folliculorum* según el tipo de cutis de los controles, se constató un *comportamiento idéntico al de los casos*. Esto es: una mayor detección del parásito en las mediciones sobre cutis graso (27 de 31) que en aquellas sobre cutis seco (4 de 30) con un **P<0,0002  $\chi^2$** .

Entre las DD correspondientes a los registros positivos de controles, comparando aquellas sobre cutis graso ( $4,81 \pm 3,66$ ) y cutis seco ( $1,39 \pm 0,81$ ), al igual que para los casos, tampoco lograron conformar una tendencia estadísticamente significativa debido a la *notoria escasez de registros positivos (N=4) entre los controles de cutis seco* [cfr. gráfico n° 6].

Gráfico n° 6



5°. Registro comparativo de *casos sobre cutis graso vs. controles sobre cutis graso*.

La comparación en cuanto a la presencia del *Demodex folliculorum* entre los casos sobre cutis graso (18 de 28) y los controles igualmente de cutis graso (27 de 31), no resultó con diferencia significativa ( $P < 0,10$ ) [cfr. gráfico n° 6].

6°. Registro comparativo de *casos sobre cutis seco vs. controles sobre cutis seco*.

Dentro de los registros en cutis seco, al comparar casos (5 de 35) con controles (4 de 30), se detectó una similar proporción de registros positivos en ambos grupos [cfr. gráfico n° 6].

#### 5.2.4 Distribución de la DD según algunos objetivos secundarios.

Para no descuidar algunas cuestiones secundarias conexas con la hipótesis, se exploraron los siguientes aspectos relativos a la densidad demodéctica:

1°. Registro de las DD según *tipo o forma clínica de rosácea*.

Los casos del tipo *eritematotelangiectásico* (ET) registrados fueron **42**, los del tipo *papulopustuloso* (PP) **19**, y los del tipo *fiatoso*, sólo **2**. La DD promedio de los 42 casos de forma ET es de  $1,23 \pm 2,97$ , y la de los 19 casos de forma PP, de  $4,45 \pm 6,29$ . Sin

embargo de los 42 casos de forma ET, resultaron positivos únicamente 13 (casi un tercio), y de los 19 de forma PP, fueron 9; es así que la DD de los casos positivos exclusivamente, se calculó en  $3,96 \pm 4,29$  para los de la forma ET y en  $9,39 \pm 6,07$  para los de la PP. Esto arroja una diferencia significativa *aparente* ( $P < 0,025$ ). Sin embargo, 8 de los 9 casos de forma PP (casi todos) correspondían a *cutis seborreico*, con una verdadera densidad de  $9,68 \pm 6,42$  en los casos positivos sobre cutis graso; en tanto que sólo 9 de los 13 positivos de forma ET sobre *cutis graso* (alrededor de 2/3), lo que significó una DD para aquellos positivos sobre cutis graso de  $4,66 \pm 5,03$ . Lo más probable es que la pertenencia mayoritaria al cutis graso haya *magnificado* las mediciones en las formas papulopustulosas.

2°. Registro de las DD según factores estacionales y climáticos.

No hubo más que un ligero aumento de la prevalencia acariana durante la primavera, el que no alcanzó sin embargo el nivel de significación estadística.

Tomados en su conjunto, se insinúa una cierta tendencia a presentar mayor DD en primavera y verano, respecto de las demás estaciones, lo que parecería *prima facie* confirmar los hallazgos de Akbulatova [6].

Al desagregarse por géneros la diferencia se mantiene, particularmente en los varones. Sin embargo, la comparación estadística dentro de ellos se aproxima, pero sin alcanzarlo, a un nivel de significación estadística (cfr. *Tabla n° 6*).

*Tabla n° 6.*

<i>estación</i>	mujeres		varones		totales	
	<i>N</i>	<i>DD</i>	<i>N</i>	<i>DD</i>	<i>N</i>	<i>DD</i>
<b>Verano</b>	19	1,84 $\pm$ 3,76	5	3,62 $\pm$ 3,00	24	2,21 $\pm$ 3,63
<b>Otoño</b>	16	1,25 $\pm$ 2,20	15	2,51 $\pm$ 4,89	31	1,86 $\pm$ 3,74
<b>Invierno</b>	25	1,21 $\pm$ 2,39	10	3,24 $\pm$ 4,96	35	1,79 $\pm$ 3,38
<b>Primavera</b>	21	1,85 $\pm$ 4,38	13	4,82 $\pm$ 5,00	34	2,98 $\pm$ 4,78

Al efectuarse la discriminación por tipo de cutis (cfr. *Tabla n° 7*), se pudieron corroborar los resultados del ítem 5.2.3, en el sentido de que la DD fue significativamente superior en el cutis graso, independientemente de la época del año en que fuera efectuada la toma, pero sobre todo en primavera ( $P > 0,001$ ).

*Tabla n° 7.*

<i>estación</i>	Cutis graso		Cutis seco		Casos		Controles	
	<i>N</i>	<i>DD</i>	<i>N</i>	<i>DD</i>	<i>N</i>	<i>DD</i>	<i>N</i>	<i>DD</i>
<b>Verano*</b>	12	3,93 $\pm$ 4,5	12	0,49 $\pm$ 0,96	10	3,05 $\pm$ 4,91	14	1,60 $\pm$ 2,40
<b>Otoño*</b>	15	3,43 $\pm$ 4,87	16	0,39 $\pm$ 1,08	15	2,32 $\pm$ 4,7	16	1,43 $\pm$ 2,63
<b>Invierno*</b>	16	3,28 $\pm$ 4,27	19	0,54 $\pm$ 1,64	21	1,78 $\pm$ 3,91	14	1,81 $\pm$ 2,52
<b>Primavera¶</b>	16	6,34 $\pm$ 5,26	18	0	17	2,16 $\pm$ 4,82	17	3,81 $\pm$ 4,75

\* $P < 0,01$  - ¶  $P < 0,001$

No se observaron diferencias significativas al comparar DD entre casos y controles por estación (cfr. *Tabla n° 7*). Al desagregarse los datos tomando sólo los valores positivos en mejillas, se volvió a verificar la misma proclividad del cutis graso.

3°. Registro de las DD según el daño solar en el sitio de la toma.

La distribución (cfr. *Tabla n° 8*) según la presencia de daño solar en el sitio de la toma (categorizado en “leve”, “moderado” y “grave”) entre registros positivos de cutis *graso* y registro de cutis *seco*, fue la siguiente:

*Tabla n° 8.*

<i>Daño solar</i>	<i>Edad</i>	<i>N</i>	<i>Cutis</i>	
			<i>graso</i>	<i>seco</i>
<b>leve</b>	<b>37,90 ±11,70</b>	<b>24</b>	<b>20</b>	<b>4</b>
<b>moderado</b>	<b>58,40 ±13,60</b>	<b>27</b>	<b>22</b>	<b>5</b>
<b>grave</b>	<b>65,30 ±9,00</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>0</b>

No se demuestra asociación entre la gravedad del *daño solar* en el sitio de la toma y el *tipo de cutis* ( $P = 0,71$ ) y, como era lógico de esperarse, la *edad promedio* era más avanzada a mayor daño solar ( $P = 0,0001$ ). Al evaluar la prevalencia acariana respecto del daño solar se observó una *propensión a una mayor DD* entre los registros con *daño solar moderado* respecto de los registros con daño leve, pero dicha diferencia *no fue estadísticamente significativa* ( $P < 0,08$ ).

4°. Registro de las DD según factores higiénico-cosméticos.

Según S. Ayres III [30], el uso de cremas cosméticas de base grasosa, unida a la falta de una apropiada higiene con detergentes, favorecía una mayor prevalencia acariana.

Los resultados de la población estudiada fueron los siguientes:

1°) Hubo **71** personas que *negaron* usar cosméticos grasos y en ellas la DD promedio fue de **2,51 ±4,58**; **21** personas refirieron usar *esporádicamente* dichos cosméticos y su DD promedio fue de **1,69 ±2,64**; finalmente los **32** que destacaron usar *cotidianamente* dichos cosméticos promediaban una DD de **1,91 ±2,99**. Por ello puede afirmarse que no hubo en absoluto la menor diferencia ( $P = 0,92$ ) en la DD que la vincule con el uso de cosméticos de base grasosa.

2°) Por otro lado, los que refirieron *no usar detergentes* para la limpieza de su rostro (**39** registros) promediaron una DD de **1,56 ±4,20** y los que *sí los usaban* (**85** registros), una DD de **2,38 ±3,81**, ( $P = 0,5$ ). Los resultados referidos permiten descartar una supuesta influencia sobre la medición de la DD, por la preferencia del uso de sustancias detergentes para la higiene personal.

3°) La cantidad de personas con una *periodicidad de lavado del rostro* cada 2 días, o más espaciada, fue ínfima (**3** registros entre los **124**); tanto que no se pudo ni tomar en cuenta. La mayor parte de las frecuencias registradas se categorizaron entre: la habitualidad de 1 lavado diario (**66**) con una DD promedio de **2,41 ±4,25** y la costumbre de 2 o más lavados (**55**) con una DD de **2,1 ±3,61**, entre los que obviamente no existió ninguna diferencia.

4°) Comparado los registros (tanto en cutis graso como seco) para ambas categorías de periodicidad del lavado, encontramos:

a) entre los que lo hacían *una vez* diaria:

27 de cutis graso (DD 5,45 ±5,18) y 39 de cutis seco (DD 0,31 ±1,21),

b) entre los que lo hacían *dos o más veces* diarias:

31 de cutis graso (DD 3,40 ±4,33) y 24 de cutis seco (DD 0,43 ±1).

Aún aproximándose a la significatividad, no hubo diferencias entre los registros de cutis graso en ambas categorías de *periodicidad de lavado* del rostro ( $P = 0,097$ ).

5º) Las diferencias entre cutis graso y seco fueron notables, no así entre las dos categorías de periodicidad de lavado, se usaran o no detergentes para dicha limpieza (cfr. Tabla nº 9).

Tabla nº 9.

Periodicidad del lavado	Uso de detergentes	Cutis graso		Cutis seco	
		N	DD	N	DD
2 o más veces/día	si	29	3,60 ±4,40	18	0,57 ±1,12
	no	2	0,47 ±0,66	6	0
solamente 1 vez/día	si	10	6,75 ±6,14	20	0,20 ±0,64
	no	17	4,68 ±4,56	19	0,42 ±1,63
cada 2 ó más días	si	0	0	2	0
	no	1	0	0	0

Al desagregarse los datos tomando sólo los valores positivos en mejillas se volvió a verificar la misma propensión del cutis graso por sobre el cutis seco. Otras cuestiones se detallan en la discusión.

#### 5.2.5 Efecto potencial de eventuales factores confusores.

Al efectuar el análisis multivariado a través de un modelo de regresión logística pudo observarse que la falta de asociación entre la DD y la presencia de rosácea, previamente demostrada, **no se vio distorsionada** por la inclusión en dicho análisis de potenciales *factores confusores*, tales como: género, daño solar, estación anual de la toma y el uso tanto de detergentes y como de cosméticos. Tampoco se observó asociación cuando se tuvo en cuenta la coexistencia de ciertas alteraciones vinculadas habitualmente con la enfermedad, como migraña iterativa, alteraciones digestivas frecuentes y alteraciones oculares.



## 6. Discusión.

### 6.1. Discusión de los objetivos principales.

#### 6.1.1 Sensibilidad en la medición de la DD por sectores.

La nutrida presencia del *Demodex folliculorum* en la mejilla, mayor al parecer que en otra parte de la piel, y el hecho de que dicho sector de la cara sea el más asiduamente afectado por la rosácea, podría ser una de las razones que expliquen la frecuente presencia del parásito en las lesiones de la enfermedad y, por lo tanto, la asociación que muchos investigadores han intentado encontrar entre ambos.

No es inconsistente la idea de que el flujo sanguíneo en la piel de las mejillas, acentuado por causa de la rosácea, podría ser un determinante de que la población acariana hallara más confortable dicho sector para su desarrollo; pero ello a su vez no implica ni remotamente una dirección causal en sentido inverso. Sin embargo, sea por una mejor irrigación o, lo que es más probable, por un flujo sebáceo más intenso (eventualmente debido a factores hormonales u otros diversos), las áreas mencionadas resultan ser los sitios donde los acaríneos en cuestión se encuentran con mayor facilidad. Esta presencia acentuada y constante hace de dicho sector el *ideal*, a la hora de elegir uno apropiado para la medición de la densidad demodéctica. Otros sectores resultan menos poblados al punto de no encontrarse rastro del parásito; dicha inconstancia, que se traduce en escasez de registros, los torna menos sensibles para la detección, medición y evaluación de la presencia acarínea. Muchos investigadores, a veces sin dar razones, a la hora de elegir han preferido las mejillas y han destacado el lograr en ellas sus mayores registros [34, 65, 68].

El hecho de que no existieran diferencias entre los casos y los controles en la presencia y densidad de los demodex (cfr. 5.2.3), le resta valor a las estimaciones de *especificidad* [34], por lo que se decidió no trabajar sobre el valor diagnóstico de la determinación. Por la misma razón, un supuesto umbral de 5 demodex por cm<sup>2</sup> parece a todas luces inconducente, tan sólo por su *arbitrariedad*; por lo tanto no se podría hablar de que exista una supuesta “normalidad” por debajo del mismo, y de que se denote “patología” al ser superarlo [34]. En todo caso el *punto crítico* residiría en el sitio adecuado de la toma, como para que se evitara la mayor cantidad posible de falsas lecturas negativas en los casos ciertamente positivos para la presencia del parásito.

Aún haciendo la salvedad de ciertas diferencias genéricas existentes en el flujo sebáceo, el envejecimiento *per se* trae un gradual enlentecimiento del mismo. Ello haría por lo menos frenar el incremento, sino quizás hasta disminuir paulatinamente la población de parásitos, y consecuentemente la DD, lo que queda ilustrado en gráficos y tablas. Esto coincidiría con la opinión de Forton [34] y de Erbağci [68], en el sentido de que la población demodéctica no aumentaría con el envejecimiento del huésped, pero discrepa con la de Fuss [7], Ruflı [6] y Bonnar [65], entre otros.

Estos factores hacen que con la técnica consuetudinaria para la medición de la DD no se obtengan resultados plenamente indiscutibles, aunque se trate del índice *más fiable de que se dispone* hasta la fecha.

#### 6.1.2 DD global de los casos y los controles.

El total de los casos y el de los controles registrados, fueron comparados entre sí promediando la DD entre aquéllos que resultaron positivos. Un tercio de los casos y la mitad de los controles eran positivos; no pudo confirmarse una diferencia significativa entre ambos grupos y por lo tanto se consideraron iguales. Sin embargo estaba [en

virtud de la hipótesis del presente trabajo] saber la *influencia del tipo de cutis* en la positividad o negatividad de los registros, para determinar completamente las razones por las cuales la similitud entre casos y controles discordaba con lo sostenido por muchos autores en cuanto a la importancia y magnitud de la presencia del demodex en la piel afectada por rosácea [15, 34, 35, 64-68, 80, 81, 85].

### 6.1.3 DD global del tipo de cutis.

Se sumaron los casos y controles de cutis seborreico por un lado, y los casos y controles de cutis seco por el otro, para luego comparar dichas sumas.

Del total de registros poco menos que la mitad resultaron de cutis graso y el resto de cutis seco. Entre la cantidad de registros de **cutis graso** hubo propensión a *mediciones positivas* en cambio en los de **cutis seco** el predominio del número de *registros negativos* fue notable (seis veces mayor). A esta destacable disimilitud en la cantidad de registros en uno y otro tipo de cutis, se sumó la diferencia entre los promedios de las DDs para los de **cutis graso** y los de **cutis seco**; la comparación sólo entre controles positivos de ambos grupos reveló una *diferencia altamente significativa*.

El hecho de que el tipo de cutis (graso o seco) tenga tal *influencia* en los registros de la DD no había sido señalado hasta el presente en ninguno de los trabajos principales publicados sobre la cuestión [34, 64-68, 81, 85] y, aunque ya pudiera intuirse a partir del informe de Fuss [7], la trascendencia de dicho factor no había sido evaluada, ni tampoco destacada su crucial importancia hasta el presente.

### 6.1.4 DD según el tipo de cutis en casos y en controles.

Las diferencias globales entre casos y controles y entre registros totales según el tipo de cutis, dan una visión panorámica de la cuestión pero podría interesar también una discriminación más ajustada en las comparaciones. Se tomaron cuatro unidades de análisis para cruzar comparativamente sus datos **RG**, **RS**, **CG** y **CS** (cfr. 4.4).

Habiendo quedado demostrada la influencia protagónica del tipo de cutis sobre la población acarina, el nudo central en la hipótesis del presente trabajo, quedaba supeditado a la diferencia o similitud que pudiera existir entre la DD en los casos de rosácea sobre cutis graso, respecto de aquéllos sobre cutis seco.

En efecto la *positividad* de la presencia demodéctica entre los registros de rosácea sobre cutis graso fue notable, en cambio entre los casos sobre cutis seco la positividad resultó harto infrecuente. Esto se reflejó en una *diferencia estadística altamente significativa*. Es más, la escasez de registros positivos entre los casos de rosácea que asentaron sobre cutis seco, impidió que la diferencia entre la DD en los casos positivos sobre cutis graso y aquéllos sobre cutis seco, pudiera conformar una propensión con dicho nivel de significación estadística.

Entre los controles las cosas no resultaron diferentes. Como en los casos de rosácea, el registro de controles de cutis graso superó en presencia demodéctica a los de cutis seco y dicha diferencia logró ser también altamente significativa. La diferencia entre controles positivos sobre cutis graso y cutis seco, similarmente a lo hallado en los casos, tampoco pudo conformar una propensión estadísticamente significativa debido a la escasez de controles positivos con cutis seco.

Ello demuestra que *tanto en rosácea como en controles*, la gran *diferencia en la medición de la DD* debe **asociarse** con el *tipo de cutis* y de ningún modo vincularse con la condición patológica mencionada. Esta proclividad del cutis graso para relacionarse con una mayor densidad acariana es el nudo central en la argumentación *a favor de la hipótesis* de este trabajo.

La similitud entre la globalidad de los casos y de los controles, se reproduce cuando se consideran separadamente en uno y otro tipo de cutis (RG vs. CG y RS vs. CS). La DD de los casos positivos que asentaron sobre cutis graso, comparados con la de los controles grasos positivos, no alcanzó una diferencia significativa. Entre la DD de los positivos en los casos que asentaban sobre cutis seco y los positivos de controles de cutis seco, como es obvio, tampoco existió diferencia.

## 6.2. Discusión de objetivos secundarios.

### 6.2.1 Variaciones etarias y genéricas de la DD

Los resultados son coincidentes con los hallados por Forton [34] y por Erbağci [68] por los cuales se infiere que *la densidad demodéctica no se incrementa con el avance de los años* (cfr. *Tabla n° 5*), antes bien: a partir de los 45 años tendería a mantenerse o a decrecer (cfr. *Gráfico n° 5*). Sin embargo, aquéllos son contrarios a lo afirmado por otros autores [6, 7, 65, 92]. Tampoco la diferencia en los registros antes y después de los 50 ha podido ser confirmada por el análisis estadístico.

Las diferencias genéricas deben relacionarse más que nada con el monto del flujo sebáceo, el que podría estar sujeto a influencias hormonales. Tomando intervalos etarios de 10 años, el *número* de registros positivos de DD suele presentar un reparto desigual; existe al parecer una aparente configuración bipolar, en la distribución etaria de la DD (cfr. *Gráfico n° 5 y Tabla n° 5*). Discriminando genéricamente los registros, inferimos que la bipolaridad posiblemente dependa de la diferente grasitud del cutis entre varones y mujeres. En efecto, mientras que en las mujeres la menopausia parece crear un desecamiento progresivo del cutis a partir de los 45 a 50 años, en los varones el cutis se mantiene graso hasta edad mucho más avanzada (10 a 15 años más tarde), aunque a partir de los 70 años tienda a emparejarse con el de las mujeres. Esto concuerda con observaciones independientes de otros investigadores [96].

Al predominar a razón de 2:1 el cutis seco en las mujeres, e inversamente el cutis graso en los varones, también a razón de 2:1, se esperan mediciones superiores en la DD de los registros positivos en varones. No pudieron compararse registros de cutis seco; sin embargo la diferencia entre los registros de cutis graso en 20 positivos femeninos y los de cutis graso en 25 positivos masculinos no fue estadísticamente significativa. Debe coincidir con Fuss [7] Domonkos [92] y Bonnar [65] en que no habría una prevalencia genérica diferenciada del parásito. La diferencia entre los registros estaría dada entonces únicamente por la *mengua asincrónica* del flujo sebáceo por parte de varones y de mujeres, en determinadas franjas etarias.

### 6.2.2 DD según la variante clínica y la antigüedad de los casos.

Los casos de rosácea estudiados llevaban, al momento de la toma realizada para el presente estudio, una antigüedad evolutiva promedio de casi 14 años. Además de resaltar la naturaleza crónica de la rosácea, ello indica entre otras cosas que la enfermedad jamás deja de ser un recurrente motivo de preocupación para las personas afectadas.

Luego de tantos años (con la consulta a veces a otros especialistas y casi siempre la reconsulta periódica a aquél de su confianza), se puede suponer que los determinantes del proceso a la larga terminarían por resultar fácilmente detectables en toda su expresión. Ello debería ser incluso de este modo para el *Demodex folliculorum* en la suposición de que dicho ácaro fuera causa obligada o al menos determinante de la rosácea. Pues bien, las densidades demodécticas *no son mayores* a mayor tiempo de

evolución de la enfermedad, como no sean las variaciones propias de edad y género de las personas.

Algunos autores [31, 38, 39] opinan que el demodex podría ser el responsable de la formación de pápulas -ello según Forton [34] ocurriría *particularmente* en la variante papulopustulosa de la rosácea-; fue necesario entonteces considerar si existía alguna diferencia entre las formas clínicas, respecto de la DD.

De los casos de forma ET eran *positivos únicamente un tercio* y entre los de forma PP lo era la mitad; si bien esto parece arrojar una diferencia significativa, debería advertirse que casi todos los casos de forma PP correspondían a *cutis seborreico*, en tanto que de los positivos de forma ET, sólo las dos terceras partes asentaban sobre *cutis graso*. La interpretación más factible de dicha diferencia aparente, es que la *pertenencia mayoritaria al cutis graso* ha influido sobre la población demodéctica, como queda ya suficientemente demostrado en el punto 5.2.3. Existe coincidencia con la opinión de Erbağci [68], en que una mayor gravedad o intensidad de las lesiones *no implica una mayor DD*; pero se trata de una observación clínica no evaluada que podría ser motivo de ulteriores estudios.

Para la consulta no existiría prácticamente diferencia en la antigüedad evolutiva previa del proceso entre mujeres y varones, a pesar de haberse obtenido el doble de registros en aquéllas. Esto discrepa con la afirmación de algunos tratadistas e investigadores [26, 52, 55], según los cuáles la incidencia genérica sería idéntica, y que si bien los varones consultan en menor número (1:2) y más tardíamente que las mujeres, ello sólo es debido a cierta “dispar tolerancia cultural para las afecciones cutáneas de sitios descubiertos”. Es evidente que los varones consultan al mismo tiempo que las mujeres. La razón de dicha incidencia predominante en ellas [y su consulta], debería buscarse pues en factores o rasgos propios de la idiosincrasia del género, distintos de consideraciones estéticas o de supuestas diferencias culturales, ya que tanto mujeres como varones parecen consultar por parecidos intereses y con similar actitud.

### 6.2.3 Variaciones de la DD según factores estacionales y climáticos.

Akbulatova (cit. por Rufli [6]) encontró un aumento *estival* de la población demodéctica y Bonnar [65] ubicaba uno similar en la *primavera*. Erbağci [68] hizo referencia a un incremento análogo. Por su parte, Nutting [25] obtuvo hallazgos equivalentes en animales. La idea no dejaba de ser atractiva.

En primer lugar no se encuentra un aumento estacional del flujo sebáceo [96] que pudiera explicar ese supuesto incremento. En segundo lugar, las variaciones de la densidad demodéctica halladas el presente trabajo no alcanzan para confirmar los resultados de Bonnar o de Akbulatova. Cuanto más, se aproximan al *límite* de significatividad estadística *sin alcanzarlo*.

Para la disparidad en la distribución estacional de los casos, debe haber influido el usual agravamiento invernal por incremento en el uso de calefacción y una mayor ingesta de alimentos y bebidas calientes [36, 40, 43].

Es además explicable la merma en la consulta estival, quizás por una habitual inclinación a la mejoría para dicha época en muchos pacientes, en concordancia con lo referido por otros estudiosos del tema [103]. Sin embargo dicha mejoría no llega a ser universal; como es natural, las excepciones que tal regla tolera son los empeoramientos por razones profesionales por parte de panaderos, tintoreros, y otras actividades con acentuada exposición calórica. A pesar de ello, la merma observada en los registros de consultas parece no ser un equívoco, debido al éxodo por vacaciones veraniegas, sino

a una auténtica disminución de los síntomas; de sostenerse la etiología demodéctica de la rosácea, ello resultaría discrepante con las previsible consecuencias de un supuesto aumento estival en la población de demodex, constante según Akbulatova [6].

No existe en definitiva una variación estacional de la DD; aunque sí una *ligera tendencia* a una mayor prevalencia del parásito durante la *primavera*. Ha sido una fortuita circunstancia por la que la época de mayor frecuencia de consultas por rosácea -ellas se suscitan sobre el invierno y comienzos de la primavera- casi coincida con el supuesto acmé de la prevalencia demodéctica (primavera o verano, según el autor).

Ni aún desagregando los datos y tomando solamente los registros positivos, puede alcanzarse un nivel de significación demostrable, como para que logre sustentarse la idea de un incremento estacional de la DD.

#### **6.2.4 Variaciones de la DD según el daño solar del sitio de la toma.**

No pudo hallarse una asociación comprobable entre la gravedad del *daño solar* en el sitio de la toma y el *tipo de cutis*. Obviamente la relación fue de mayor daño solar para edad más avanzada. La prevalencia del *Demodex folliculorum* parecía insinuar una cierta *tendencia a mayor DD* entre los registros con *daño solar moderado* respecto de los registros con daño leve. Una explicación plausible de tal fenómeno podría ser algo así como una estabilización *en meseta* del desarrollo de la población demodéctica (también señalada por Forton [34]); aunque la dispersión es notoria, de la observación del gráfico n° 5 se infiere que dicho equilibrio se alcanzaría alrededor de los 50 años (cfr. 6.2.1), edad a partir de la cual el daño solar suele *dejar de ser leve* para tornarse *moderado* en muchas personas. Sin embargo esa mencionada diferencia no invistió significatividad estadística como para afirmar relación alguna entre la DD y el daño solar; aunque éste efectivamente parecería ser en cambio un factor esencial en la patogenia de la rosácea [20, 21, 43].

#### **6.2.5 Variaciones de la DD según factores higiénico-cosméticos.**

Según S. Ayres III [30], el uso de cremas cosméticas de base grasosa, unida a la falta de una apropiada higiene con deterativos, favorecería una mayor prevalencia acariana. Esta cuestión crucial podría tanto apoyar como actuar de factor confusor en las mediciones para este trabajo, por lo que no dejó de tomarse escrupulosamente en cuenta.

Con los resultados de la población estudiada y a pesar de la lógica que encierra la argumentación referida, puede afirmarse que no hubo en absoluto la menor diferencia en la DD vinculable con la frecuencia del uso de cosméticos con base grasosa. Ello induce a inferir que en todo caso los parásitos dependen de los lípidos excretados por las glándulas sebáceas del huésped pero no de los de otro origen (con otra composición química), a diferencia de lo que parece haber supuesto S. Ayres III según se desprende de su publicación [30].

Por otro lado, los resultados en la DD referidos a la preferencia por el uso de deterativos, autorizan a descartar una supuesta influencia del uso de dichas sustancias para la limpieza sobre la medición de los ácaros. En realidad, la mayor DD recayó entre los registros de personas que usan los deterativos mucho más asiduamente -ellos poseen en su mayoría cutis graso- lo que constituye un indicio indirecto adicional, favorable para la hipótesis. Las personas de cutis seco, suelen preferir (casi todas mujeres) la limpieza con agua solamente o con emulsiones que contienen lípidos en proporciones diversas.

Comparado ambas categorías de periodicidad del lavado: “una vez diaria” y “dos o más veces diarias”; se encontró que, aún aproximándose a la significatividad, no hubo diferencias estadísticas entre los registros; esto constituye un firme indicio de que dicha variable no influye en la DD. Las diferencias entre cutis graso y seco fueron notables; no así entre las dos categorías de periodicidad del lavado, se usaran o no deterosivos para la higiene.

Paradójalmente las DD de los registros caracterizados por el uso de deterosivos, con una misma asiduidad de lavado, son mayores que las DD de similar frecuencia pero con prescindencia de aquéllos. Esto se debe sin duda a que los *agentes deterosivos* para la limpieza del rostro (jabones líquidos o en pan) son cotidianamente usados por personas de *cutis graso* con mayor aplicación que por aquéllas de cutis seco; desde luego que entre dichas personas de cutis graso predominan mayores DD.

Tomando en consideración lo antedicho, la frecuencia del lavado del rostro, parece influir poco o nada en la medición.

#### 6.2.6 Consideraciones acerca del análisis multivariado.

El análisis estratificado permite el control de los eventuales efectos de un solo factor de confusión sobre la variable de impacto, pero no permite la evaluación simultánea de una pluralidad de factores potencialmente intervinientes sobre la densidad demodéctica. Fue preciso determinar si la multiplicidad de factores confusores previstos para este trabajo, no podía estar influyendo en los resultados, y con este fin se realizó el control por medio del *análisis multivariado* [90].

Dichos factores potenciales (higiene, cosméticos, daño solar, época del año de la toma, etc.) resultaron no ser “confusores”. Con ello puede decirse que los resultados obtenidos son congruentes *ab integro* con el análisis univariado, por el cual se había podido demostrar precisamente que la DD tiene vinculación con la grasitud del cutis y no con la presencia de rosácea.



## 7. Conclusiones.

### 7.1 Respecto de la hipótesis:

1<sup>a</sup>) Al haberse demostrado que no hay diferencia entre la DD promedio de los casos y la de los controles, se puede concluir que *la densidad cutánea del Demodex folliculorum no parece ser un factor obligado en la etiología de la rosácea.*

2<sup>a</sup>) Al haberse demostrado que existe una diferencia estadística altamente significativa entre la DD de la totalidad de los registros sobre cutis graso y la DD de la totalidad de los registros sobre cutis seco, a favor de los primeros, se puede concluir que *la grasitud del cutis es un factor de riesgo de la magnitud de la población demodéctica.*

3<sup>a</sup>) Al haberse demostrado que existe una diferencia estadística altamente significativa entre la DD en los casos de rosácea sobre cutis graso y los de cutis seco, a favor de los primeros, se puede concluir que *la diferente presencia y el grado de la misma no constituyen un factor de riesgo para la enfermedad.*

4<sup>a</sup>) Al haberse demostrado que existe una diferencia estadística altamente significativa entre la DD de los controles de cutis graso y la de los de cutis seco, a favor de los primeros, se puede concluir que *la mera presencia del Demodex folliculorum en piel no afectada, no parece generar ninguna alteración cualquiera sea su densidad, aun cuando dependiere de la grasitud para su desarrollo, lo que sustenta la idea de que el parásito no desempeñaría otro papel que el de un simple comensal.*

5<sup>a</sup>) Al haberse demostrado que no existe una diferencia estadísticamente significativa entre la DD de los casos de rosácea sobre cutis graso y la de los controles de cutis graso, por un lado, y entre la DD de los casos de rosácea sobre cutis seco y la de los controles de cutis seco, por el otro, se puede concluir que *la diferencia entre densidades demodécticas se vincula al tipo de cutis.*

6<sup>a</sup>) En virtud de las cinco conclusiones anteriores y no ignorando las características del diseño aplicado, hay razones fundadas en la evidencia para sostener que *el Demodex folliculorum es un comensal dependiente de la secreción sebácea, cuya densidad cutánea no constituye un factor de riesgo en la etiología de la rosácea.*

### 7.2 Respecto de otros aspectos del tema estudiado:

1<sup>a</sup>) La **mejilla** es el sitio *más sensible* y por tanto el óptimo para la detección del *Demodex folliculorum* y para el cálculo de su densidad.

2<sup>a</sup>) No puede existir un **umbral** de especificidad (5 demodex por cm<sup>2</sup>) para la estimación de la DD, al no diferir las mediciones entre casos y controles.

3<sup>a</sup>) Las **variaciones** de la DD en el transcurso de la vida son directamente vinculables al grado de *secreción sebácea* e indirectamente con la secreción hormonal y el género del huésped, pero no a su edad. Se logra una relativa estabilidad alrededor

de los 50 años, decreciendo la concentración de parásitos coincidentemente con el desecamiento senil de la superficie cutánea.

4ª) No se comprueba una **variación estacional** de la DD; aunque sí una *ligera tendencia* carente de significatividad estadística hacia una mayor prevalencia del parásito durante la *primavera*.

5ª) La prevalencia del *Demodex folliculorum* se caracterizó por una cierta *tendencia sin significatividad estadística* a una mayor DD entre los registros con **daño solar moderado** respecto de los registros con daño leve; ello parece debido a la estabilización de la población acariana para la misma época de la vida en que el daño solar suele tornar sus efectos de leves a moderados en muchas personas.

6ª) No hubo la menor diferencia en la DD vinculable ni con la frecuencia del uso de **cosméticos de base grasosa**, ni con la preferencia por **sustancias deterativas** para la limpieza del rostro o la **periodicidad** de la higiene.

7ª) Accesoriamente, no se observó asociación entre DD y la coexistencia de ciertas alteraciones vinculadas insistentemente con la rosácea, como ser: **migraña**, alteraciones **digestivas** y alteraciones **oculares** (prurito, blefaritis y conjuntivitis).



## Citas bibliográficas

1. Simon, C.: *Über eine in den kranken und normalen Haarsacken Menschen lebende Milbe.* Arch.Anat.Physiol.Wissensch.Med. (1842); **00**: 218-237.
2. Markell, E. y Voge, M.: *El ácaro del folículo pilosebáceo: Demodex folliculorum.* En: Parasitología Médica; Interamericana/McGraw-Hill, México (1990); Pag.293.
3. Atías, A.: *Sarna y otras acarosis que afectan al hombre.* En: Parasitología Médica; Publ. Téc. Mediterráneo, Chile (1998); Pag.488-9.
4. Romero Cabello, R.: *Ácaros de importancia médica.* En: Microbiología y parasitología; Panamericana, Bs.As. (2000); 691-2.
5. Niño, F.L.: *Demodex Folliculorum.* En: Parasitología [Capítulo XXV, IIIª parte: Orden acaríneos]; Editorial Beta, Bs.As. (1965); Pag. 503.
6. Ruffli, T. y Mumcuoglu, and Y.: *The hair follicle mites Demodex folliculorum and Demodex brevis: biology and medical importance.* Dermatologica (1981); **62**:1-11.
7. Fuss, F.: *La vie parasitaire du Demodex folliculorum hominis.* Ann.Dermat.Syph. (1933); **4**: 1053-1062.
8. Nutting, W.B. y Beerman H.: *Atypical Giants cells in Antichinus Stuartii due to demodicid mites.* J.Invest.Dermatol (1965); **45**:504-509.
9. Fearfield, L.A.; Rowe, A. et al.: *Itchy folliculitis and human immunodeficiency virus infection: clinicopathological and immunological features, pathogenesis and treatment.* Br.J.Dermatol. (1999), **141(1)**:3-11.
10. Holmes, R.B.; Martins, C.; Horn T.: *The histopathology of folliculitis in HIV-infected patients.* J. Cutan. Pathol (2002); **29(2)**:93-95.
11. Grosshans E., Kremer M., Maleville J. y Wanner R.: *Du rôle des demodex folliculorum dans l'histogenese de la rosacée granulomateuse.* Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. (1972); **79**:639-641.
12. Stewart, W.M. y Lecroq, Cl.: *Acnés rosacées pseudo-lupiques. Action de l'isoniazide.* Bull.Soc Fr. Dermatol. et Syph. (1968) ; **76(6)**:844-846.
13. Mullanax, M.G. y Kierland, R.R.: *Granulomatous rosacea.* Arch.Dermatol. (1970); **101(2)** : 206-211.
14. Pinkus, H. y Mehregan, A.H.: *Rosacea, rhinophyma, Lewndowsky's disease* En: "A guide to Dermatohistopathology" [2<sup>nd</sup> Ed] Appleton-Century-Crofts (1976); Pag 274-5.
15. Hoekzema, R.; Hulsebosch, H.J. y Ros, J.D.: *Demodicidosis or rosacea: what did we treat?* Br. J. Dermatol. (1995); **133**: 294-299.
16. Ecker, R.I.; Winkelmann, R.K.: *Demodex granuloma.* Arch Dermatol (1979); **115**:343-344.
17. Marks R.: *Common facial dermatosis.* Wright & Sons. Bristol, Eng. (1976).
18. Schewach-Millet, M.; Shpiro, D. y Trau, H.: *Granulomatous rosacea.* J.Am.Acad.Dermatol. (1988); **18**:1362-1363.
19. Ruffli, T. y Büchner, S.A.: *T-cell subsets in acne rosacea lesions and the possible role of demodex folliculorum.* Dermatologica (1984); **169**:1-5.
20. Nunzi, E. et al.: *Inmunopathological studies on rosacea.* Br.J.Dermatol (1980); **103**:543-551.
21. Ramelet AA: *Rosacea: disease or reaction pattern?* Dermatologica (1986); **173**:53-56.
22. Lever, W.F. y Schaumburg-Lever, G.: *Acne rosacea.* En: Histopatología de la piel [trad. de 7ª edición] Editorial Inter.-médica Bs.As. (1991); Pag. 208-9.
23. Ayres, S. Jr. y Mihan, R.: *Rosacea-like demodicidosis involving the eyelids.* Arch.Dermatol. (1967); **95**:63-66.
24. Vollmer, Robin T.: *Demodex-Associated Folliculitis.* Am.J.Dermatopathol. **18(6)**:589-591, (1996).
25. Nutting, W.B. y Green A.C.: *Pathogenesis associated with hair follicle mites (Demodex spp) in Australian aborigines.* Br.J.Dermatol (1976); **64**:307-312.
26. Marks R.: *Concepts in the pathogenesis of rosacea.* Br. J. Dermatol. (1968); **80**: 170-177.
27. Magnin, P. H.: *Capítulo II: Etiopatogenia.* En: Rosácea; Ateneo. Bs.As. (1953), Pag. 25-54.
28. Ayres S. Jr.: *Pityriasis Folliculorum (demodex).* Arch. Dermat. Syphilgr. (1930); **21**:19.
29. Ayres S. Jr.: *Demodex folliculorum* Arch. Dermatol. (1932); **25**:89.

30. Ayres S. Jr. y Ayres S. III: *Demodectic eruptions (demodicidosis) in the human*. Arch. Dermatol. (1961); **83**:154-162.
31. Russell, B.F.: *Some aspects of the biology of the epidermis*. Br.Med.J. (1962); **i**: 815-820.
32. Spickett, S.G.: *Studies on Demodex folliculorum Simon (1842) I. Life history*. Parasitology (1961); **51**:181-192.
33. Spickett, S.G.: *Ætiology of rosacea* [letter]. Br.Med.J. (1962); **i**: 1625-1626.
34. Forton F. y Seys B.: *Density of demodex folliculorum in rosacea, a case control study using standardsized skin-surface biopsy*. Br. J. Dermatol. (1993); **128**:650-659.
35. Aylesworth, R. y Corwin-Vance, J.: *Demodex folliculorum and Demodex brevis in cutaneous biopsies*. J. Am. Acad. Dermatol (1982); **7**:583-589.
36. Grosshans E.: *La rosacée*. Presse Medicale (1988); **17**:2393-2398.
37. Beermann, H y Stokes, J: *Rosacea complex and Demodex folliculorum*. Arch.Dermat.Syph. (1934); **29**:874-884.
38. Miskjian, H.G.: *Demodicidosis (demodex infestation of the scalp)* Arch.Dermatol. (1951); **63**:282-3.
39. Breckenridge, R.L: *Infestation of skin with demodex folliculorum*. Am. J. Clin. Path. (1953); **23**:348.
40. Wilkin, J.K.: *Oral thermal-induced flushing in erythematotelangiectatic rosacea*. J. Invest. Dermatol. (1981); **76(1)**:15-18.
41. Hellier, F.F.: *Rosacea and acne*. Br. Med. J. (1966); **2**:1053-1055.
42. Tan S.G. y Cunliffe W.J.: *Rosacea and migraine*. Br. Med. J. (1976); **1**:21.
43. Wilkin, J.K.: *Rosacea: pathophysiology and treatment*. Arch. Dermatol. (1994); **130**:359-362.
44. Haxthausen H.: *Changes in the skin-vessels from action of climatic factor and their significance in various skin diseases*. Br. J. Dermatol (1930); **42**:105-125.
45. Leyden J.J.; Thex M. y Kligman A.M.: *Steroid rosacea*. Arch. Dermatol. (1974); **110**:619-622.
46. Post C. y Juhlin E.: *Demodex folliculorum and blefaritis*. Arch. Dermatol. (1963); **88**:298-302.
47. Goldsmith A.J.B.: *The ocular manifestations of rosacea*. Br. J. Dermatol. (1953); **65**:448.
48. Baran R. y Civatte J.: *Eczematide rosaceiforme periorale (dermatite periorale)* Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. (1971); **78**:534.
49. Gutiérrez, R.M.: *Dermatitis perioral*. Dermatología (Rev.Mex.) (1979); **23**:46-61.
50. Wilkinson, D.S. et al.: *Perioral dermatitis: a 12-year review*. Br.J.Dermatol. (1979); **101**:245-257.
51. Weber, G.: *Rosacea-like dermatitis: contraindication or intolerancereaction to strong steroids*. Br.J.Dermatol. (1972); **86**:253-259.
52. Cribier, B.: *Rosacée*. En: Encycl.Méd.Chir. , Dermatologie, 98-825-A-10 (2000).
53. Marks, R. y Wilkinson, D.S.: *Rosacea and perioral dermatitis*. En: Rook, A. et al.: Textbook of Dermatology, 4<sup>th</sup>.Ed; Blackwell Scientific Publications, Eng. (1986) Pag. 1749-1762.
54. Morand, J.J.; Schauer, P. y Carsuzaa, F.: *Ceil et peau*. En: Encycl.Méd.Chir., Dermatologie, 98-862-A-10 (1999).
55. Sibenge, S. y Gawkrödger, D.J.: *Rosacea: a study of clinical patterns, blood flow, and the role of Demodex folliculorum*. J. Am. Acad. Dermatol. (1992); **26**:590-593.
56. Wilkin, J.K. 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**:584-587.
57. Pu, L.L. et al: *Overexpression of transforming growth factor beta-2 and its receptor in rhinophyma: an alternative mechanism of pathobiology*. Ann.Plast.Surg [abstract] (2000); **45(5)**:515-519.
58. Robinson TWE.: *Demodex folliculorum and rosacea*. Arch. Dermatol. (1965); **92**:542-544.
59. Marks R. y Harcourt-Webster JN: *Histopathology of rosacea*. Arch. Dermatol. (1969); **100**:683-681.
60. Marks R. y Black MM: *Perioral Dermatitis*. Br. J. Dermatol. (1971); **84**:242-247
61. Nielsen P-G: *Treatment of rosacea with 1% metronidazole cream* Br.J.Dermatol. (1983); **108**:327-332.
62. Sneddon IB: *A clinical trial of tetracycline in rosacea*. Br.J.Dermatol. (1966); **78**:649
63. Knight AG y Vickers CFH: *A Follow-up of tetracycline-treated rosacea*. Br.J.Dermatol. (1975); **93**:577-580.

64. Hojyo Tomoka, M. T. y Domínguez Soto, L.: *Demodectidosis y dermatitis rosaceiformes*. Med.Cut.I.L.A. (1976); **4**: 83-90.
65. Bonnar, F et al.: *The demodex mite population in rosacea*. J.Am.Acad.Dermatol. (1993); **28**:443-448.
66. Forton, F. y Song, M.: *Limitations of standardized skin surface biopsy in measurement of the density of demodex folliculorum. A case report*. Br. J. Dermatol. (1998); **139(4)**:697-700.
67. Frega Potenza, P.; Tovar, J.M. y Gotlib, N.: *Demodectidosis*. Rev. Argent. Dermatol. (1998); **79**:10-17.
68. Erbağcı Z. y Özgöztaşı O.: *The significance of Demodex Folliculorum density in rosacea*. Int. J. Dermatol. (1998); **37**:421-425.
69. Marks, R. y Dawber, R.P.R.: *Skin surface biopsy: an improved technique for the examination of the horny layer*. Br. J. Dermatol. (1971); **84**: 117-123.
70. Vázquez, F.J.: *Rosácea, vinagre y limón, disuria y Helicobacter pylori*. Medicina B. Aires (1999); **59(5Pt1)**:469-470.
71. Kolibasova, K. et al: *Eradication of Helicobacter pylori as the only successful treatment in rosacea*. Arch. Dermatol. (1996); **132**:1293.
72. Parish, L.C. y Witkowski, J.A.: *Acne rosacea and Helicobacter pylori betrothed*. Int.J.Dermatol. (1995); **34**:236-237.
73. Son, S.W.; Kim, I.H. y Kim, J.G.: *The response of rosacea to eradication of Helicobacter pylori*. Br. J. Dermatol. (1999); **140(5)**:984-985.
74. Utaş, S. et al: *Helicobacter pylori eradication treatment reduces the severity of rosacea*. J. Am. Acad. Dermatol. (1999); **40**:433-435.
75. Jones, M.P. et al.: *Helicobacter pylori in rosacea: lack o fan association*. Arch.Dermatol. (1998); **134**:511.
76. Bramford, T.; Tilden, R.L.; Blankush, J.L. y Gangenes, D.E.: *Effect of treatment of Helicobacter pylori infection in rosacea*. Arch. Dermatol. (1999); **135**:659-663.
77. Hirschman, J.V: *Does helicobacter pylori have a role in the pathogenesis of rosacea? [Letter]* J. Am. Acad. Dermatol. (2000); **42(3)**: 573-9.
78. Grilli, R.: *Helicobacter pylori: related to rosacea? [Letter]* J. Am. Acad. Dermatol. (2000); **42(3)**:536-537.
79. Gürer, M.A. et al.: *The seroprevalence of Helicobacter pylori and nitric oxide in acne rosacea*. Int.J.Dermatol (2002); **41**:768-770.
80. Roihu, T. y Kariniemi, A.L.: *Demodex mites in acne rosacea* J. Cutan. Pathol. (1998); **25(10)**:550-552.
81. Pena, G. P. y Andrade-filho, J. S.: *Is demodex really non-pathogenic?* Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo. (2000); **42(3)**:171-173.
82. Aydingoz, I.E. et al.: *Demodex folliculorum in pregnancy* Int. J. Dermatol. (2000); **39(10)**:743-745.
83. Elston, D.M. et al.: *What's eating you? Demodex folliculorum*. Cutis. (2001), **68(2)**:93-94.
84. Georgala, S. et al.: *Increased density of Demodex folliculorum and evidence of delayed hypersensitivity reaction in subjects with papulopustular rosacea*. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. (2001); **15(5)**:441-444.
85. El-Shazly, A.M. et al.: *The pathogenesis of Demodex folliculorum (hair follicular mites) in females with and without rosacea*. J.Egypt.Soc.Parasitol. [abstract] (2001); **31(3)**:867-875.
86. Hill A. y Hill I.D.: *Principles of Medical Statistics*. Edward Arnold, London (1991).
87. Hernández-Ávila, M. et al.: *Diseño de estudios epidemiológicos*. Salud Pública de México. (2000); **42(2)**: 144-154.
88. Gómez-Gómez, M. et al.: *bases para la revisión crítica de artículos médicos*. Rev.Mex.Pediatr. (2001); **68(4)**:152-159.
89. Solís-Sánchez, G. y Orejas, G.: *Epidemiología y metodología científica aplicada a la pediatría (II): diseños en investigación epidemiológica*. An.Esp.Pediatr. (1998); **49**: 527-538.
90. Bottasso, O.: *Lo esencial en investigación clínica*. Homo Sapiens Ediciones, Rosario, (2002).
91. Neumann, E. y Frithz, A.: *Capillaropathy and capillaroneogenesis in the pathogenesis of rosacea* Int.J.Dermatol (1998); **37(4)**:263-266.

92. Domonkos, A.N.: *Rosacea*. En: Andrews' Diseases of the Skin, [6<sup>th</sup> Ed.] W.B. Sanders, London (1971), Pag. 265.
93. Burton, J.L. et al.: *The sebum excretion rate in rosacea* Br.J.Dermatol. (1975); **92**:541-543.
94. Piérard-Franchimont, C.; Piérard, G.E.; Kligman, A.: *Seasonal modulation of sebum excretion*. Dermatologica (1990); **181**:21-22.
95. Piérard-Franchimont, C. y Piérard, G.E. : *Physiologie de la sécrétion sébacée*. En: Encycl. Méd. Chir., Dermatologie, 98-020-A-10 (1999).
96. Villares, J.C.B. y Carlini, E.A.: *Quantificação da excreção sebácea em voluntários: Influência da idade cronológica, sexo e raça*. Med.Cut ILA (1988); **XVI**: 439-444.
97. Solís-Sánchez, G. y Orejas, G.: *Epidemiología y metodología científica aplicada a la pediatría (VI): confusión e interacción*. An.Esp.Pediatr. (1999); **51**: 91-96.
98. Schkeseknabb, J.J.: *Case-control Studies: design, conduct, analysis*. Oxford University Press, NY (1982).
99. Samaja, J.: *Epistemología y metodología (3<sup>a</sup> edición)*. Eudeba, Bs.As. (1999).
100. Hernández-Sampieri, R. et al.: *Metodología de la investigación (2<sup>a</sup> edición)*. McGraw-Hill, México (1991).
101. Parrish, J.A. et al.: *Fotomedicina*. En: Fitzpatrick T.B. et al: *Dermatología en medicina general*, [trad. de la 2<sup>a</sup> Ed. inglesa] Editorial Médica Panamericana, Bs. As. (1980); Pag. 1018.
102. Berg M. y Liden S.: *An epidemiological study of rosacea*. Acta Derm Venereol (1989); **69**:419-23.
103. Wilkin, J.K.: *Use of topical products for maintaining remission in rosacea*. Arch Dermatol. (1999); **135(1)**: 79-80.



## Bibliografía

### A

- Atías, A.:** *Sarna y otras acarosis que afectan al hombre.* En: *Parasitología Médica; Publ. Téc. Mediterráneo, Chile* (1998); Pag.488-9.
- Aydingoz, I. E. et al.:** *Demodex folliculorum in pregnancy* Int. J. Dermatol. (2000); **39(10)**:743-745.
- Aylesworth, R. y Corwin-Vance, J.:** *Demodex folliculorum and Demodex brevis in cutaneous biopsies.* J. Am. Acad. Dermatol (1982); **7**:583-589.
- Ayres, S. Jr.:** *Pityriasis Folliculorum (demodex).* Arch. Dermat. Syphilgr. (1930); **21**:19.
- Ayres, S. Jr.:** *Demodex folliculorum* Arch. Dermatol. (1932); **25**:89.
- Ayres, S. Jr. y Ayres S. III:** *Demodectic eruptions (demodicidosis) in the human.* Arch. Dermatol. (1961); **83**:154-162.
- Ayres, S. Jr. y Mihan, R.:** *Rosacea-like demodicidosis involving the eyelids.* Arch.Dermatol. (1967); **95**:63-66.

### B

- Baran R. y Civatte J.:** *Eczematide rosaceiforme periorale (dermatite periorale)* Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. (1971); **78**:534.
- Beermann, H y Stokes, J.:** *Rosacea complex and Demodex folliculorum.* Arch. Dermat. Syph. (1934); **29**:874-884.
- Berg M. y Liden S.:** *An epidemiological study of rosacea.* Acta Derm Venereol (1989); **69**:419-23.
- Bonnar, F et al.:** *The demodex mite population in rosacea.* J.Am.Acad.Dermatol. (1993); **28**:443-448.
- Bottasso, O.:** *Lo esencial en investigación clínica.* Homo Sapiens Ediciones, Rosario, (2002).
- Bramford, T.; Tilden, R. L.; Blankush, J. L. & Gangenes, D. E.:** *Effect of treatment of Helicobacter pylori infection in rosacea.* Arch. Dermatol. (1999); **135**:659-663.
- Breckenridge, R. L.:** *Infestation of skin with demodex folliculorum.* Am. J. clin. Path. (1953); **23**:348.
- Burton, J. L. et al.:** *The sebum excretion rate in rosacea* Br.J.Dermatol. (1975); **92**:541-543.

### C

- Cribier, B.:** *Rosacée.* En: *Encycl.Méd.Chir. , Dermatologie, 98-825-A-10* (2000).

### D

- Domonkos, A.N.:** *Rosacea.* En: *Andrews' Diseases of the Skin, [6<sup>th</sup> Ed.]* W.B. Sanders, London (1971), Pag. 265.

### E

- Ecker, R. I.; Winkelmann, R. K.:** *Demodex granuloma.* Arch Dermatol (1979); **115**:343-344.
- El-Shazly, A. M. et al.:** *The pathogenesis of Demodex folliculorum (hair follicular mites) in females with and without rosacea.* J.Egypt.Soc.Parasitol. [abstract] (2001); **31(3)**:867-875.
- Elston, D. M. et al.:** *What's eating you? Demodex folliculorum.* Cutis. (2001), **68(2)**:93-94.
- Erbağci, Z. y Özgöztaşı, O.:** *The significance of Demodex Folliculorum density in rosacea.* Int. J. Dermatol. (1998); **37**:421-425.

### F

- Fearfield, L. A.; Rowe, A. et al.:** *Itchy folliculitis and human immunodeficiency virus infection: clinicopathological and immunological features, pathogenesis and treatment.* Br.J.Dermatol. (1999), **141(1)**:3-11.
- Forton F. y Seys B.:** *Density of demodex folliculorum in rosacea, a case control study using standardsized skin-surface biopsy.* Br. J. Dermatol. (1993); **128**:650-659.
- Forton, F. y Song, M.:** *Limitations of standardized skin surface biopsy in measurement of the density of demodex folliculorum. A case report.* Br. J. Dermatol. (1998); **139(4)**:697-700.
- Frega Potenza, P.; Tovar, J. M. y Gotlib, N.:** *Demodecidosis.* Rev. Argent. Dermatol. (1998); **79**:10-17.

**Fuss, F.:** *La vie parasitaire du Demodex folliculorum hominis.* Ann.Dermat.Syph. (1933); **4**: 1053-1062.

## G

**Georgala, S. et al.:** *Increased density of Demodex folliculorum and evidence of delayed hypersensitivity reaction in subjects with papulopustular rosacea.* J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. (2001); **15(5)**:441-444.

**Goldsmith A. J. B.:** *The ocular manifestations of rosacea.* Br. J. Dermatol. (1953); **65**:448.

**Gómez-Gómez, M. et al.:** *bases para la revisión crítica de artículos médicos.* Rev.Mex.Pediatr. (2001); **68(4)**:152-159.

**Grilli, R.:** *Helicobacter pylori: related to rosacea? [Letter]* J. Am. Acad. Dermatol. (2000); **42(3)**:536-537.

**Grosshans E., Kremer M., Maleville J. y Wanner R.:** *Du rôle des demodex folliculorum dans l'histogenese de la rosacée granulomateuse.* Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. (1972); **79**:639-641.

**Grosshans E.:** *La rosacée.* Presse Medicale (1988) ; **17**:2393-2398.

**Gürer, M. A. et al.:** *The seroprevalence of Helicobacter pylori and nitric oxide in acne rosacea.* Int.J.Dermatol (2002); **41**:768-770.

**Gutiérrez, R. M.:** *Dermatitis perioral.* Dermatología (Rev.Mex.) (1979); **23**:46-61.

## H

**Haxthausen H.:** *Changes in the skin-vessels from action of climatic factor and their significance in various skin diseases.* Br. J. Dermatol (1930); **42**:105-125.

**Hernández-Ávila, M. et al.:** *Diseño de estudios epidemiológicos.* Salud Pública de México. (2000); **42(2)**: 144-154.

**Hernández-Sampieri, R. et al.:** *Metodología de la investigación (2ª edición).* McGraw-Hill, México (1991).

**Hellier, F. F.:** *Rosacea and acne.* Br.Med.J. (1966); **2**:1053-1055.

**Hirschman, J. V.:** *Does helicobacter pylori have a role in the pathogenesis of rosacea? [Letter]* J. Am. Acad. Dermatol. (2000); **42(3)**: 573-9.

**Hill A. y Hill I. D.:** *Principles of Medical Statistics.* Edward Arnold, London (1991).

**Hoekzema, R.; Hulsebosch, H. J. y Ros, J. D.:** *Demodicidosis or rosacea: what did we treat?* Br. J. Dermatol. (1995); **133**: 294-299.

**Hojyo-Tomoka, M<sup>a</sup> T<sup>a</sup> y Domínguez-Soto, L.:** *Demodicidosis y dermatitis rosaceiformes.* Med.Cut.I.L.A. (1976); **4**: 83-90.

**Holmes, R. B.; Martins, C.; Horn T.:** *The histopathology of folliculitis in HIV-infected patients.* J. Cutan. Pathol (2002); **29(2)**:93-95.

## I – J

**Jones, M. P. et al.:** *Helicobacter pylori in rosacea: lack o fan association.* Arch.Dermatol. (1998); **134**:511.

## K

**Knight, A. G. y Vickers, C. F. H.:** *A Follow-up of tetracycline-treated rosacea.* Br.J.Dermatol. (1975); **93**:577-580.

**Kolibasova, K. et al.:** *Erradication of Helicobacter pylori as the only successful treatment in rosacea.* Arch. Dermatol. (1996); **132**:1293.

## L

**Lever, W. F. y Schaumburg-Lever, G.:** *Acne rosacea.* En: *Histopatología de la piel* [trad. cast. de la 7ª edición en inglés] Editorial Inter-médica, Bs.As. (1991); Pag. 208-209.

**Leyden J. J.; Thex M. y Kligman A. M.:** *Steroid rosacea.* Arch. Dermatol. (1974); **110**:619-622.

## M

- Magnin, P. H.:** *Capítulo II: Etiopatogenia.* En: Rosácea; Ateneo. Bs.As. (1953), Pag. 25-54.
- Markell, E. y Voge, M.:** *El ácaro del folículo pilosebáceo: Demodex folliculorum.* En: *Parasitología Médica; Interamericana/McGraw-Hill, México* (1990); Pag.293.
- Marks R.:** *Concepts in the pathogenesis of rosacea.* Br. J. Dermatol. (1968); 80: 170-177.
- Marks R. y Harcourt-Webster J. N.:** *Histopathology of rosacea.* Arch. Dermatol. (1969); 100:683-681.
- Marks, R. y Dawber, R. P. R.:** *Skin surface biopsy: an improved technique for the examination of the horny layer.* Br. J. Dermatol. (1971); 84: 117-123.
- Marks R. y Black M. M.:** *Perioral Dermatitis.* Br. J. Dermatol. (1971); 84:242-247.
- Marks R:** *Common facial dermatosis.* Wright & Sons. Bristol, Eng. (1976).
- Marks, R. y Wilkinson, D.S.:** *Rosacea and perioral dermatitis.* En: Rook, A. et al.: *Textbook of Dermatology [4th.Ed]*; Blackwell Scientific Publications, Eng. (1986) Pag. 1749-1762.
- Miskjian, H. G.:** *Demodicidosis (demodex infestation of the scalp)* Arch. Dermatol. (1951); 63:282-3.
- Morand, J. J.; Schauer, P. y Carsuzaa, F.:** *Ceil et peau.* En: *Encycl.Méd.Chir., Dermatologie*, 98-862-A-10 (1999).
- Mullanax, M. G. y Kierland, R. R.:** *Granulomatous rosacea.* Arch.Dermatol. (1970); 101(2) : 206-211.

## N

- Neumann, E. y Frithz, A.:** *Capillaropathy and capillaroneogenesis in the pathogenesis of rosacea* Int.J.Dermatol (1998); 37(4):263-266.
- Nielsen, P. G.:** *Treatment of rosacea with 1% metronidazole cream* Br. J. Dermatol. (1983); 108:327-332.
- Niño, F. L.:** *Demodex Folliculorum.* En: *Parasitología [Capítulo XXV, IIIª parte: Orden acaríneos]*; Editorial Beta, Bs.As. (1965); Pag. 503.
- Nunzi, E. et al.:** *Inmunopathological studies on rosacea.* Br.J.Dermatol (1980); 103:543-551.
- Nutting, W. B. y Beerman H.:** *Atypical Giants cells in Antichinus Stuartii due to demodicid mites.* J.Invest.Dermatol (1965); 45:504-509
- Nutting, W. B. y Green A.C.:** *Pathogenesis associated with hair follicle mites (Demodex spp) in Australian aborigines.* Br.J.Dermatol (1976); 64:307-312.

## O – P

- Parrish, J. A. et al.:** *Fotomedicina.* En: Fitzpatrick T.B. et al: *Dermatología en medicina general*, [trad. de la 2ª Ed. inglesa] Editorial Médica Panamericana, Bs. As. (1980) Pag. 1018.
- Parish, L.C. y Witkowski, J. A.:** *Acne rosacea and Helicobacter pylori betrothed.* Int.J.Dermatol. (1995); 34:236-237.
- Pena, G. P. y Andrade-filho, J. S.:** *Is demodex really non-pathogenic?* Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo. (2000); 42(3):171-173.
- Piérard-Franchimont, C. y Piérard, G. E. :** *Physiologie de la sécrétion sébacée.* En: *Encycl.Méd.Chir., Dermatologie*, 98-020-A-10 (1999).
- Piérard-Franchimont, C.; Piérard, G. E.; Kligman, A.:** *Seasonal modulation of sebum excretion.* Dermatologica (1990); 181:21-22.
- Pinkus, H. y Mehregan, A. H.:** *Rosacea, rhinophyma, Lewndowsky's disease* En: "A guide to Dermatohistopathology" [2<sup>nd</sup> Ed] Appleton-Century-Crofts (1976); Pag 274-5.
- Post C. y Juhlin E.:** *Demodex folliculorum and blefaritis.* Arch. Dermatol. (1963); 88:298-302.
- Pu, L. L. et al:** *Overexpression of transforming growth factor beta-2 and its receptor in rhinophyma: an alternative mechanism of pathobiology.* Ann.Plast.Surg [abstract] (2000); 45(5):515-519.

## Q – R

- Ramelet, A. A.:** *Rosacea: disease or reaction pattern?* Dermatologica (1986); 173:53-56.
- Robinson, T. W. E.:** *Demodex folliculorum and rosacea.* Arch. Dermatol. (1965); 92:542-544.
- Roihu, T. y Kariniemi, A. L.:** *Demodex mites in acne rosacea.* J. Cutan. Pathol. (1998); 25(10):550-552.

- Romero Cabello, R.:** *Ácaros de importancia médica.* En: *Microbiología y parasitología;* Panamericana, Bs. As. (2000), Pag. 691-2.
- Rufli, T. y Büchner, S. A.:** *T-cell subsets in acne rosacea lesions and the possible role of demodex folliculorum.* *Dermatologica* (1984); **169**:1-5.
- Rufli, T. y Mumcuoglu, Y.:** *The hair follicle mites Demodex folliculorum and Demodex brevis: biology and medical importance.* *Dermatologica* (1981); **62**:1-11.
- Russell, B. F.:** *Some aspects of the biology of the epidermis.* *Br.Med.J.* (1962); **I**: 815-820.

## S

- Samaja, J.:** *Epistemología y metodología (3ª edición).* Eudeba, Bs.As. (1999).
- Schewach-Millet, M.; Shpiro, D. y Trau, H.:** *Granulomatous rosacea.* *J.Am.Acad.Dermatol.* (1988); **18**:1362-1363.
- Schkesseknabb, J. J.:** *Case-control Studies: design, conduct, analysis.* Oxford University Press, NY (1982).
- Sibenge, S. y Gawkrödger, D. J.:** *Rosacea: a study of clinical patterns, blood flow, and the role of Demodex folliculorum.* *J. Am. Acad. Dermatol.* (1992); **26**:590-593.
- Simon, C.:** *Über eine in den kranken und normalen Haarsacken Menschen lebende Milbe.* *Arch.Anat.Physiol.Wissensch.Med.* (1842); **00**: 218-237.
- Sneddon, I.B.:** *A clinical trial of tetracycline in rosacea.* *Br.J.Dermatol.* (1966); **78**:649.
- Solís-Sánchez, G. y Orejas, G.:** *Epidemiología y metodología científica aplicada a la pediatría (II): diseños en investigación epidemiológica.* *An.Esp.Pediatr.* (1998); **49**: 527-538.
- Solís-Sánchez, G. y Orejas, G.:** *Epidemiología y metodología científica aplicada a la pediatría (VI): confusión e interacción.* *An.Esp.Pediatr.* (1999); **51**: 91-96.
- Son, S.W.; Kim, I. H. y Kim, J. G.:** *The response of rosacea to eradication of Helicobacter pylori.* *Br. J. Dermatol.* (1999); **140(5)**:984-985.
- Spickett, S. G.:** *Studies on Demodex folliculorum Simon (1842) I. Life history.* *Parasitology* (1961); **51**:181-192.
- Spickett, S. G.:** *Ætiology of rosacea [letter].* *Br.Med.J.* (1962); **I**: 1625-1626.
- Stewart, W. M. y Lecroq, Cl.:** *Acné rosacées pseudo-lupiques. Action de l'isoniazide.* *Bull.Soc Fr. Dermatol. et Syph.* (1968); **76(6)**:844-846.

## T

- Tan S.G. y Cunliffe W.J.:** *Rosacea and migraine.* *Br. Med. J.* (1976); **1**:21.

## U

- Utaş, S. et al:** *Helicobacter pylori eradication treatment reduces the severity of rosacea.* *J. Am. Acad. Dermatol.* (1999); **40**:433-435.

## V

- Vázquez, F.J.:** *Rosácea, vinagre y limón, disuria y Helicobacter pylori.* *Medicina B. Aires* (1999); **59(5Pt1)**:469-470.
- Villares, J.C.B. y Carlini, E. A.:** *Quantificação da excreção sebácea em voluntários: Influência da idade cronológica, sexo e raça.* *Med.Cut ILA* (1988); **XVI**: 439-444.
- Vollmer, Robin T.:** *Demodex-Associated Folliculitis.* *Am.J.Dermatopathol.* **18(6)**:589-591, (1996).

## W- Z

- Weber, G.:** *Rosacea-like dermatitis: contraindication or intolerancereaction to strong steroids.* *Br.J.Dermatol.* (1972); **86**:253-259.
- Wilkin, J. K.:** *Oral thermal-induced flushing in erythematotelangiectatic rosacea.* *J. Invest. Dermatol.* (1981); **76(1)**:15-18.
- Wilkin, J. K.:** *Rosacea: pathophysiology and treatment.* *Arch. Dermatol.* (1994); **130**:359-362.
- Wilkin, J. K.:** *Use of topical products for maintaining remission in rosacea.* *Arch Dermatol.* (1999); **135(1)**: 79-80.

**Wilkin, J. K. 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**:584-587.

**Wilkinson, D. S. et al.:** *Perioral dermatitis: a 12-year review.* Br.J.Dermatol. (1979); **101**:245-257.



## Índice

<b>1. Resumen.....</b>	<b>3</b>
<b>2. Introducción.....</b>	<b>5</b>
2.1. Aspectos generales del tema.....	5
2.1.1 <i>Del parásito y sus implicaciones patogénicas.....</i>	5
2.1.2 <i>De la rosácea y sus determinantes.....</i>	9
2.2. Antecedentes de la hipótesis (Marco teórico).....	12
2.3. Necesidad, oportunidad o conveniencia del estudio efectuado...	16
<b>3. Hipótesis y objetivos.....</b>	<b>17</b>
<b>4. Material y métodos.....</b>	<b>18</b>
4.1. Población estudiada.....	18
4.2. Muestreo.....	19
4.2.1. <i>Criterios de inclusión y de exclusión.....</i>	19
4.2.2. <i>Cálculo del tamaño muestral.....</i>	19
4.2.3. <i>Factores de confusión previstos.....</i>	20
4.3. Técnicas de recolección y registro de datos.....	20
4.3.1. <i>Ficha - cuestionario.....</i>	20
4.3.2. <i>Medición de la densidad demodéctica.....</i>	21
4.4. Modelo.....	23
<b>5. Resultados.....</b>	<b>25</b>
5.1. Presentación de la muestra estudiada.....	25
5.2. Registros de la densidad demodéctica.....	30
5.2.1 <i>Distribución sectorial de la DD.....</i>	30
5.2.2 <i>Distribución etaria y genérica de la DD.....</i>	31
5.2.3 <i>Distribución de la DD según los objetivos principales del estudio.....</i>	33
5.2.4 <i>Distribución de la DD según algunos objetivos secundarios.....</i>	34
5.2.5 <i>Efecto potencial de eventuales factores confusores.....</i>	37
<b>6. Discusión.....</b>	<b>38</b>
6.1. Discusión de los objetivos principales.....	38
6.1.1 <i>Sensibilidad en la medición de la DD por sectores.....</i>	38
6.1.2 <i>DD global de los casos y los controles.....</i>	38
6.1.3 <i>DD global del tipo de cutis.....</i>	39
6.1.4 <i>DD según el tipo de cutis en casos y en controles.....</i>	39
6.2. Discusión de objetivos secundarios.....	40
6.2.1 <i>Variaciones etarias y genéricas de la DD.....</i>	40
6.2.2 <i>DD según la variante clínica y la antigüedad de los casos.....</i>	40
6.2.3 <i>Variaciones de la DD según factores estacionales y climáticos.....</i>	41
6.2.4 <i>Variaciones de la DD según el daño solar del sitio de la toma.....</i>	42
6.2.5 <i>Variaciones de la DD según factores higiénico-cosméticos.....</i>	42
6.2.6 <i>Consideraciones acerca del análisis multivariado.....</i>	43
<b>7. Conclusiones.....</b>	<b>44</b>
7.1. Respecto de la hipótesis.....	44
7.2. Respecto de otros aspectos del tema estudiado.....	44
<b>8. Citas bibliográficas.....</b>	<b>46</b>
<b>9. Bibliografía.....</b>	<b>50</b>

