



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA

~TRABAJO DE FIN DE GRADO~

MANIFESTACIONES OCULARES DE LA ROSÁCEA Y SU TRATAMIENTO

MARTA HOCES SIERRA



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

~TRABAJO DE FIN DE GRADO~

DOBLE GRADO EN FARMACIA Y EN ÓPTICA Y OPTOMETRÍA

**MANIFESTACIONES OCULARES DE LA ROSÁCEA Y SU
TRATAMIENTO**

MARTA HOCES SIERRA

SEVILLA, JUNIO DE 2023

DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGÍA

TUTORES: ALFONSO MATE BARRERO Y CARMEN MARÍA VÁZQUEZ CUETO

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

RESUMEN

La rosácea es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta habitualmente a personas a partir de 30 años, con predominio femenino y fototipos de piel I y II. Recientemente se ha indicado que la etiología de esta patología es multifactorial, ya que depende de un conjunto de elementos entre los que se encuentran el parásito *Demodex*, la respuesta inmune, la disfunción de la barrera cutánea, los genes o el desequilibrio neurogénico.

Principalmente, la sintomatología de esta enfermedad se caracteriza por presentarse en forma de brotes e incluye, entre otros signos, eritemas, pápulas y telangiectasias faciales. Sin embargo, la rosácea también puede ocasionar lesiones menos conocidas, como son los cambios fimatosos, o afectar al sistema visual y a sus anejos. Las manifestaciones producidas a nivel ocular pueden ser leves (blefaritis, disfunción de las glándulas de Meibomio, ojo seco) o graves (pseudopenfigoide cicatricial, úlceras o perforaciones corneales). En determinados casos, estas afecciones conllevan una alteración anatómica de las estructuras o tejidos del globo ocular, un descenso de la capacidad visual del paciente, o puede incluso causar ceguera.

Cuando las manifestaciones oculares son livianas, las opciones terapéuticas engloban medidas higiénico-dietéticas y/o el uso de fármacos tópicos u orales, como antimicrobianos (antibióticos o ivermectina), ciclosporina o corticoides; por otro lado, en lesiones refractarias a las anteriores opciones o cuando aparecen complicaciones se utilizan terapias fotodinámicas y/o cirugía.

En el presente trabajo se realiza una revisión bibliográfica detallada sobre los diferentes trastornos oculares observados en los pacientes de rosácea, así como las alternativas terapéuticas actuales asociadas a su tratamiento.

Palabras clave: rosácea, ocular, terapia, fisiopatología

ÍNDICE

1. Introducción	3
1.1. ¿Qué es la rosácea?	3
1.2. Etiología	5
1.3. Factores de riesgo.....	6
1.4. Subtipos de rosácea.....	7
2. Objetivos	9
3. Metodología.....	9
4. Resultados y discusión	10
4.1. Manifestaciones oculares	11
4.1.1. Prevalencia	11
4.1.2. Afecciones palpebrales.....	13
4.1.3. Afecciones conjuntivales	16
4.1.4. Película lagrimal.....	18
4.1.5. Afecciones corneales	19
4.1.6. Complicaciones y cambios morfológicos.....	21
4.2 Tratamientos de la rosácea ocular	23
4.2.1. Tratamiento no farmacológico	23
4.2.2. Tratamientos farmacológicos tópicos y sistémicos.....	24
4.2.3. Terapia fotodinámica.....	26
4.2.4. Cirugía.....	27
5. Conclusiones	28
6. Bibliografía	28

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ABREVIATURA	TÉRMINO COMPLETO
DGM	Disfunción de las glándulas de Meibomio
ERO	Especies reactivas de oxígeno
ETG	Eritematotelangiectásica
KLK 5	Calicreína 5
LL-37	Catelicidina
LO	Longitud de onda
LPI	Luz pulsada intensa
MAPK	Proteína cinasa activada por mitógenos
MMP	Metaloproteinasas de matriz
NF-κB	Factor nuclear kappa B
NVC	Neovascularización corneal
PCO	Penfigoide cicatricial ocular
PP	Papulopustular
TLR	Receptores tipo toll
TRPV	Potencial de receptor transitorio sensible a vanilloides
UV	Ultravioleta
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular

1. Introducción

1.1. ¿Qué es la rosácea?

El cuerpo humano es un organismo complejo que está compuesto, además de por estructuras tales como músculos, huesos o vasos sanguíneos, por múltiples órganos que realizan funciones específicas. La piel es el más extenso de todos ellos, pudiendo alcanzar hasta 2 m² de superficie (Ajjoun et al., 2022), y está compuesta por tres capas denominadas epidermis, dermis e hipodermis. Entre sus funciones principales se encuentran la regulación de la temperatura, la protección frente a factores externos, funciones sensoriales (H. Li et al., 2021) o la síntesis de vitamina D (Ajjoun et al., 2022).

En comparación con otro tipo de afecciones, la frecuencia con la que se presentan las patologías cutáneas es superior. Sin embargo, a pesar de ser consideradas comunes, existen muchos pacientes sin pautas de tratamiento adecuadas debido a la dificultad que enfrentan los facultativos a la hora de interpretar los signos y, posteriormente, de establecer un diagnóstico correcto (H. Li et al., 2021).

Además, estas enfermedades son tratadas, en la mayoría de las situaciones, como inconvenientes estéticos puesto que no suelen suponer una amenaza para la población (Richard et al., 2023). No obstante, se viene observando últimamente que estas afecciones influyen a largo plazo tanto en la calidad de vida como en la salud psicosocial de los afectados (Misery et al., 2020), por lo que se pone de manifiesto la importancia de las mismas.

La rosácea se encuentra dentro de este grupo de patologías y perjudica especialmente a la piel del rostro, aunque también llega a generar problemas en otras estructuras del cuerpo humano como el globo ocular (Schaller, Almeida, et al., 2020). Se trata de una enfermedad crónica e inflamatoria, caracterizada por alternar etapas de exacerbación y remisión, en la que el diagnóstico se establece directamente cuando hay presencia de eritemas (enrojecimiento, figura 1) persistentes o cambios fimatosos (figura 2) (Gallo et al., 2018). Estos últimos consisten en un conjunto de malformaciones nasales ocasionadas por la aparición de nódulos, lóbulos e hipertrofia en el tejido blando de la nariz (Chauhan et al., 2020).

Asimismo, si el paciente presenta una combinación de dos o más signos principales y/o secundarios se debe considerar la posibilidad de que padezca del mismo modo rosácea. Dentro de esta sintomatología principal se engloba a los eritemas transitorios, las pápulas y pústulas (figura 1), las telangiectasias y las manifestaciones oculares, mientras que la secundaria abarca

los edemas y las sensaciones de ardor, escozor y sequedad (Gallo et al., 2018; Schaller, Almeida, et al., 2020).

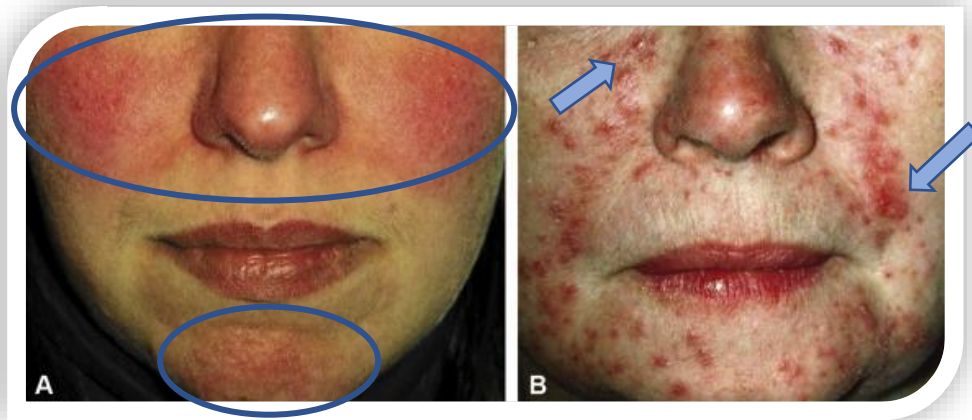


Figura 1. A: Eritemas señalados con círculo en mejillas, nariz y mentón. B: Pápulas y pústulas destacadas con flechas. Modificada de Gallo et al. (2018)



Figura 2. Cambios fimatosos delimitados en círculo y señalados con flecha. Modificada de Gallo et al. (2018)

Por otro lado, la rosácea se presenta con mayor frecuencia en aquellas personas que tienen la piel de color claro, en concreto los fototipos I y II, y de origen indoeuropeo (Chosidow & Cribier, 2011). Sin embargo, esto no quiere decir que la población con tonos de piel más oscuros no sufra dicha enfermedad. De hecho, los fototipos V y VI suelen estar infradiagnosticados debido a que su tipo de piel posee una mayor presencia de melanina que puede llegar a enmascarar los signos de la misma (Schaller, Almeida, et al., 2020).

En cuanto a la edad de aparición de la rosácea, esta se sitúa alrededor de los 30 años, siendo el intervalo de 40 a 59 años donde se concentran la mayoría de los casos. Además, la tasa de incidencia por sexos es mayor en mujeres que en hombres (Spendlin et al., 2012).

Se ha observado que la rosácea puede estar asociada a otras patologías sistémicas, entre las que se encuentran la hipertensión, las alergias, los desequilibrios hormonales y las enfermedades respiratorias, gastrointestinales, urogenitales o metabólicas (Rainer et al., 2015). A su vez, se asocia también a afecciones mentales como la depresión o la ansiedad (Chang et al., 2022), ya que, al producir modificaciones físicas, da lugar a una bajada de la autoestima en los pacientes. Con el tiempo, esta población sería incluso susceptible de desarrollar fobia social en circunstancias severas (Hu et al., 2022).

1.2. Etiología

Actualmente, la etiología de la rosácea no se conoce con total seguridad a pesar de todos los estudios científicos que se están llevando a cabo. Se trata de una enfermedad multifactorial en la que algunos componentes genéticos están relacionados con el sistema inmune (Wladis & Adam, 2021). En la Tabla 1 se puede observar la incidencia actualizada que mostró cada uno de ellos gracias a los avances evidenciados en las investigaciones comprendidas entre 01/01/1992 y 01/01/2022.

Componentes	Incidencia
Microorganismos	31,9%
Sistema inmune	26,8%
Función de la barrera de la piel anormal	14%
Determinados genes	6,8%
Desequilibrio neurogénico	7,2%
Otros	12,8%

Tabla 1. Componentes y su incidencia en la patogenia de la rosácea (Hu et al., 2022)

Con respecto a la respuesta inmune, esta se produce debido a que en los pacientes con rosácea se ha encontrado una sobreexpresión de los receptores tipo Toll (*Toll-like receptors*, TLR) y de las metaloproteinasas de matriz (MMP). Los TLR se activan a través de factores externos como microorganismos o especies reactivas de oxígeno (ERO), produciendo la escisión de la catelicidina (LL-37) en el péptido antimicrobiano activo. Esta fragmentación se obtiene gracias a que una proteasa, llamada calicreína 5 (KLK5), se acciona al desencadenarse una cascada de señalización procedente de la vía de las proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK) y del factor nuclear κ B (NF- κ B) que ocurre inicialmente tras la estimulación de TLR (Hu et al., 2022; Wladis & Adam, 2021).

En cuanto a las MMP, estas convierten a KLK5 en una proteasa funcional, por lo que contribuyen a aumentar la cantidad total de LL-37 activa. Esta última, es la molécula clave que genera la inflamación característica de la rosácea (Hu et al., 2022). Además, en un estudio reciente se observó que, una vez activada, LL-37 es capaz de atraer a células implicadas en los procesos inflamatorios, ya que se incorpora en el interior de los macrófagos y promueve la movilización del inflamasoma NLRP3 (Yoon et al., 2021).

Por otro lado, se ha demostrado que las pieles con rosácea, así como aquellas con otras patologías cutáneas inflamatorias, poseen una mayor densidad de ácaros de las especies *Demodex folliculorum* o *brevis* (Aktaş Karabay & Aksu Çerman, 2020). El exoesqueleto de estos parásitos está compuesto por quitina, una sustancia que reacciona con los TLR, causando parte de la respuesta inmunológica, y que, además, aumenta la expresión de los mismos (Koller et al., 2011).

Asimismo, un estudio encontró que la relación entre la desregulación de la microbiota intestinal y el deterioro de la función barrera de la piel era muy estrecha debido a la conexión existente del eje intestino-cerebro-piel (Woo et al., 2020). Cuando el cerebro está bajo una serie de estímulos como el estrés, manda señales hasta la piel, a través de dicho eje, activando canales iónicos de potencial receptor transitorio sensible a vanilloides (TRPV) y liberando neuropéptidos implicados en la inflamación (Choi & di Nardo, 2018).

Por último, y en relación con el componente genético, unos autores hallaron la existencia de polimorfismos de un solo nucleótido en algunos de los pacientes diagnosticados con rosácea en el antígeno leucocitario humano, la interleucina 13 y/o el interferón 4, moléculas pro-inflamatorias (Aponte et al., 2018).

1.3. Factores de riesgo

A lo largo de los años, numerosos autores han investigado sobre los factores de riesgo involucrados en la patogenia de la rosácea. Entre ellos se pueden hallar los antecedentes familiares, el fototipo de piel, la edad, el sexo, los rayos ultravioleta (UV) y la ingesta de determinadas sustancias (Tan & Berg, 2013).

Unos de los factores más significativos son los antecedentes personales ya que, en comparación con el resto, casi todas las personas que sufren esta afección presentan casos de rosácea en su árbol genealógico (Abram et al., 2010). Además, como se comentó anteriormente, las mujeres,

los fototipos I y II de piel y la mediana edad forman el grupo mayoritario de pacientes afectados, por lo que cumplir con alguna de estas características está considerado como un factor de riesgo (Chosidow & Cribier, 2011; Spöndlin et al., 2012).

Por otra parte, si la exposición a los rayos UV es prolongada, se generan ERO capaces de actuar sobre TLR dando lugar, posteriormente, a la LL-37 activa y desencadenando la reacción inflamatoria (Hu et al., 2022; Two et al., 2015). Debido a esto, la radiación UV se engloba dentro de los factores de riesgos citados anteriormente.

Finalmente, existen una serie de sustancias como la capsaicina o el alcohol que, tras ser consumidos, empeoran los síntomas de la rosácea (Alia & Feng, 2022). La capsaicina actúa sobre los TRPV de tipo 1 activándolos y, al tratarse de unos receptores involucrados en la desregulación neurogénica, liberan neuropéptidos pro-inflamatorios (Yang & Zheng, 2017). Por su parte, la ingesta de alcohol favorece que las ERO aumenten y, por ende, también lo hace la inflamación a través de TLR y LL-37 (Rosa et al., 2018).

1.4. Subtipos de rosácea

Dependiendo de la sintomatología y de los signos que se encuentren presentes, la rosácea se puede clasificar en 4 subtipos distintos y 1 variante. Esta clasificación la realizó el Comité de Expertos de la Sociedad Nacional de la Rosácea en 2002, y actualmente sigue siendo utilizada como punto de partida (Wilkin et al., 2002).

Sin embargo, conforme se ha ido progresando en su investigación, se han mejorado los defectos que mostraba dicha categorización inicial al completar las características que diferencian a cada uno de los subtipos en los que se divide la enfermedad en el presente (Tan & Berg, 2013). En la Tabla 2 se hace referencia a las características representativas ya actualizadas tanto de la variante como de los subtipos (Tan & Berg, 2013; Wilkin et al., 2002).

Subtipo/Variante	Características
Eritematotelangiectásica (ETG)	<ul style="list-style-type: none"> Eritema constante en la zona central del rostro Posible aparición de telangiectasia
Papulopustular (PP)	<ul style="list-style-type: none"> Eritema constante en la zona central del rostro Pápulas y/o pústulas Ausencia de comedones
Fimatoso	<ul style="list-style-type: none"> Engrosamiento de la piel localizado y nódulos irregulares
Ocular	<ul style="list-style-type: none"> Sensación de cuerpo extraño en el ojo, ardor o sequedad Fotosensibilidad Blefaritis, chalazión, orzuelos y otros problemas palpebrales Conjuntivitis y telangiectasias en la esclera Queratitis y otros problemas corneales
Granulomatosa (Variante)	<ul style="list-style-type: none"> Sin presencia de inflamación Pápulas (marrones, amarillas o rojas) y nódulos duros

Tabla 2. Subtipos y variante junto a sus características (Tan & Berg, 2013; Wilkin et al., 2002)

Al mismo tiempo, estos subtipos no son excluyentes, es decir, en un mismo paciente se pueden presentar más de uno a la vez (Holmes & Steinhoff, 2017), siendo la asociación que se produce con mayor frecuencia la de los subtipos eritematotelangiectásico y papulopustular (45,3%) (Hoepfner et al., 2020). La frecuencia de cada uno de ellos, mostrada en la Figura 3, se identificó en un estudio en el que, además de la clasificación anterior, también se pusieron de manifiesto otros tipos de rosácea especiales, como la fulminante o la inducida por esteroides, que se dan en condiciones particulares.

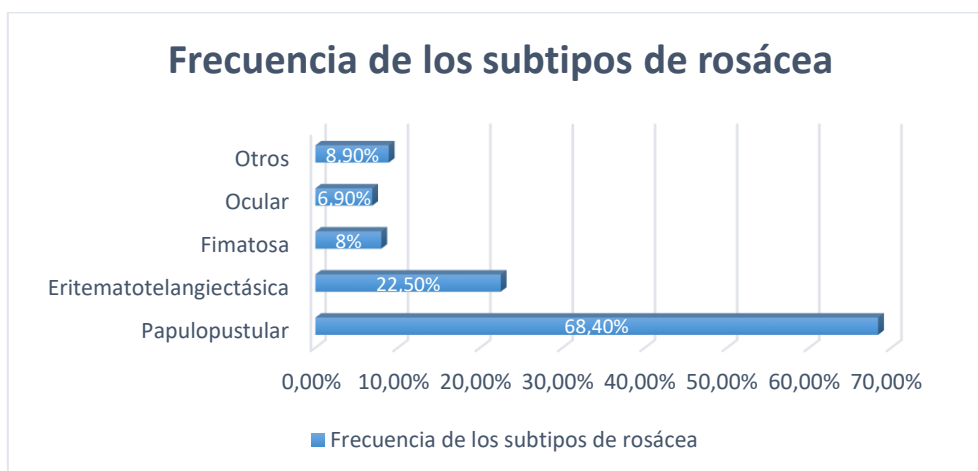


Figura 3. Diagrama de la frecuencia con la que se presenta cada subtipo de rosácea en la población (Hoepfner et al., 2020)

A pesar de las cifras, el subtipo ocular suele estar infradiagnosticado ya que no se le da la importancia necesaria a las manifestaciones que ocurren en esta región (Schaller, Almeida, et al., 2020).

Este hecho, unido a la gravedad de las afecciones y al desconocimiento general de la población sobre la etiología, incidencia y tratamiento de la rosácea ocular, justifican la elección del tema para la elaboración de esta memoria.

2. Objetivos

El presente trabajo de fin de grado tiene como objetivo principal revisar las últimas publicaciones realizadas sobre las manifestaciones ocasionadas a nivel ocular que se pueden presentar en los pacientes que sufren rosácea.

Como objetivos secundarios se establecen:

- Exponer las posibles complicaciones y secuelas derivadas de dichos trastornos oculares iniciales.
- Recopilar información sobre los tratamientos disponibles que se utilizan en la actualidad para la rosácea ocular, así como de las nuevas líneas de investigación.
- Advertir sobre los cambios morfológicos surgidos a consecuencia de la afectación ocular en esta patología.

3. Metodología

Para la elaboración de este trabajo se procedió a realizar una búsqueda bibliográfica en algunas de las principales bases de datos como Scopus o Pubmed, incluidas en el catálogo de la Universidad de Sevilla, sobre la rosácea y las manifestaciones oculares que se pueden producir a raíz de esta. Posteriormente, se utilizaron otras páginas web que permitieron el acceso a la literatura de interés, tales como ScienceDirect y Google Académico.

Las palabras clave empleadas fueron “rosacea”, “ocular”, “epidemiology”, “treatment” y “pathophysiology” en todas las bases de datos. Además, también se utilizaron los términos “rosacée” y “oculaire” en ScienceDirect. A su vez, los términos se combinaron entre sí a través del conector “AND”.

En primer lugar, se comenzó a investigar con la base de Scopus. En ella se escribieron “rosacea AND ocular”, “rosacea AND pathophysiology”, “rosacea AND epidemiology”, y “rosacea AND treatment AND ocular”, obteniéndose un resultado inicial para cada combinación.

A continuación, a modo de criterios de selección, se priorizó la búsqueda entorno a los últimos 5 años en los que se habían realizado publicaciones y a aquellos documentos donde el acceso era libre. Por último, de entre todas las opciones se escogió la bibliografía que estaba más relacionada con el tema. En la Tabla 3 se muestran la cantidad de publicaciones halladas a lo largo del proceso.

Scopus	Total	Límite de 5 años y acceso abierto	Final
Rosacea AND ocular	673	68	26
Rosacea AND pathophysiology	531	84	18
Rosacea AND epidemiology	186	42	3
Rosacea AND treatment AND ocular	388	45	27

Tabla 3. Número de publicaciones encontradas en Scopus

En Pubmed se siguió el mismo procedimiento, pero sin incluir “rosacea AND pathophysiology”. Además, se tuvieron en cuenta los documentos repetidos con respecto a Scopus para no elegirlos de nuevo. Como antes, en la Tabla 4 se exponen el número de artículos encontrados.

Pubmed	Total	Límite de 5 años y acceso abierto	Final
Rosacea AND ocular	446	45	12
Rosacea AND epidemiology	439	52	8
Rosacea AND treatment AND ocular	308	75	2

Tabla 4. Número de publicaciones encontradas en Pubmed

Tras esto, se obtuvo suficiente información para la realización del trabajo. Sin embargo, se buscó en ScienceDirect y Google Académico con el motivo de comparar los documentos recopilados hasta el momento. De este modo, se lograron reunir 14 artículos más.

Finalmente, entre toda la bibliografía encontrada se utilizaron 86 artículos que permitieron su desarrollo.

4. Resultados y discusión

Como se ha comentado, la rosácea es una patología mucho más compleja de lo que parece a simple vista. Cuando la enfermedad afecta a los ojos o a sus anejos, recibe el nombre de rosácea

ocular (apartado 1.4), siendo esta un subtipo que se encuentra dentro de su clasificación (Wilkin et al., 2002).

En este apartado, y gracias a todos los artículos hallados, se van a revelar cuáles son las lesiones que se originan en esta región, de qué manera se pueden tratar y las posibles complicaciones derivadas de las mismas.

4.1. Manifestaciones oculares

Los signos ocasionados a nivel ocular pueden clasificarse según la zona en la que se haya producido el daño, abarcando desde estructuras que forman parte del propio globo ocular (la conjuntiva o la córnea), hasta los párpados y sus glándulas. Además, en algunas situaciones, la integridad de la película lagrimal puede verse modificada (Al-Balbeesi et al., 2019), con las consecuencias descritas más adelante (apartado 4.1.4).

En un estudio, se halló que el 74,5% de las personas diagnosticadas con rosácea a nivel cutáneo también tenían signos y síntomas oculares de mayor o menor gravedad, por lo que, igualmente, padecían rosácea ocular (Saá et al., 2021). Esto concuerda, a su vez, con otra investigación en la que se notificó una prevalencia del 76,8% en relación a estas afecciones (Al-Balbeesi et al., 2019). Sin embargo, es importante resaltar el contraste que existe entre estos porcentajes tan elevados y la frecuencia de un 6,9% de rosácea ocular en la población indicado en la Figura 3.

Las cifras anteriores recalcan la envergadura que posee el subtipo de rosácea citado con antelación, así como la importancia de realizar exámenes oculares exhaustivos en este tipo de poblaciones con la finalidad de establecer un diagnóstico temprano y evitar así el agravamiento de la sintomatología (Schaller, Almeida, et al., 2020).

4.1.1. Prevalencia

Actualmente, no se puede establecer con exactitud cuál es el signo ocular que se manifiesta con mayor asiduidad debido a que, dependiendo de la muestra poblacional seleccionada para realizar el estudio, tendrá mayor prevalencia un signo u otro. A modo ilustrativo, en la Tabla 5 se muestran los porcentajes correspondientes a cada uno de los trastornos documentados en 3 de las múltiples publicaciones que existen en el presente. En la investigación de Al-Balbeesi et al. (2019), todos los pacientes examinados presentaban rosácea cutánea y ocular, mientras que,

en la de Saá et al. (2021), únicamente 38 de las 51 personas con rosácea cutánea incluidas en el estudio manifestaron signos oculares.

Por su parte, Woo et al. (2021), compararon la cantidad de afecciones oculares presentadas entre un grupo de casos con 12936 pacientes coreanos con rosácea de diferentes instituciones, de los cuales solo se manifestaron en 2371, con un grupo control del mismo tamaño sin patologías.

A pesar de las diferencias que muestran entre sí, destacan sobre el resto de signos: blefaritis, chalazión, telangiectasias en el borde del párpado, disfunción de las glándulas de Meibomio (DGM) y queratoconjuntivitis *sicca* (ojo seco).

	Al-Balbeesi et al., 2019	Saá et al., 2021	Woo et al., 2021
Nº pacientes con rosácea y signos oculares	100% (56)	74,5% (38)	18,3% (2371)
Eritema y telangiectasias en el borde del párpado	26,8%	100%	-
DGM	46,5%	94,7%	-
Blefaritis	32,6%	73,7%	15,2%
Margen palpebral irregular	17,9%	-	-
Chalazión	4,7%	23%	1,1%
Neovascularización corneal (NVC)	-	10,5%	-
Infiltrados corneales	-	10,5%	-
Conjuntivitis	-	-	47,9%
Hiperemia conjuntival	9,3 %	-	-
Queratitis	-	7,9%	15,1%
Úlcera corneal	-	7,9%	-
Cicatrización conjuntival	-	7,9%	-
Queratoconjuntivitis <i>sicca</i> (Ojo seco)	39,5%	-	46,3%
Glaucoma	-	-	31,0%
Retinopatía	-	-	6,7%
Cataratas	-	-	3,8%

Tabla 5. Prevalencia de algunos signos oculares en la rosácea (Al-Balbeesi et al., 2019; Saá et al., 2021; Woo et al., 2021)

4.1.2. Afecciones palpebrales

Los párpados constituyen una barrera de piel situada en la zona delantera y superficial que proporciona protección a toda la extensión ocular frente a los factores externos y, al mismo tiempo, controla la iluminación que ingresa en el ojo. Además, cada vez que se produce el parpadeo, permite la regularización, estabilidad y distribución de la lágrima a lo largo de todo el globo ocular, consiguiendo de esta manera mayor calidad óptica (Downie et al., 2021).

Dentro de los elementos que integran a los párpados, nos encontramos con el músculo orbicular y el elevador del párpado, la piel, la placa tarsal (que aporta rigidez y es donde se sitúan las glándulas de Meibomio), las pestañas y la conjuntiva palpebral (Downie et al., 2021). A su vez, cuenta con otras glándulas distintas a las de Meibomio, como las lagrimales de Krause y Wolfring o las sebáceas de Moll y Zeis (Walker et al., 2021).

Una de las afecciones que más se registra en los estudios elaborados sobre la rosácea ocular es la blefaritis (Al-Balbeesi et al., 2019; Saá et al., 2021; Woo et al., 2021). Esta es una condición en la que los párpados aparecen hinchados, engrosados, con telangiectasias y costras alrededor de las pestañas (figura 4) debido al proceso inflamatorio que tiene lugar (Zhu et al., 2018). Dicha inflamación se cree que es causada, en general, por una infección del microorganismo *Staphylococcus* o por una obstrucción de las glándulas de Meibomio (Hsu et al., 2019).



Figura 4. Blefaritis con presencia de costras en las pestañas señaladas con flecha. Modificada de Chudzicka-Strugała et al. (2023)

El ácaro *Demodex brevis* también está involucrado en algunas de las manifestaciones que se producen a nivel palpebral, ya que se halla ubicado tanto en las glándulas de Meibomio como

en las glándulas de Zeis, y se ha observado que puede provocar la inflamación y obstrucción de las mismas (Chudzicka-Strugała et al., 2023). De igual forma, este parásito puede incluso llegar a perjudicarlas ocasionando su disfunción o dando lugar a un chalazión, es decir, a la inflamación crónica de las glándulas de Meibomio (Yu et al., 2022).

Además, tal y como se menciona en el apartado 1.2, estos ácaros se presentan con mayor frecuencia en pacientes con rosácea (Aktaş Karabay & Aksu Çerman, 2020), especialmente en los de edad avanzada (Chudzicka-Strugała et al., 2023). Por ello, la blefaritis, la DGM y el chalazión (figura 5), junto a otros trastornos derivados de los mismos, se manifiestan asiduamente en dicha patología.



Figura 5. Chalazión en la región hacia donde apunta la flecha. Modificada de Al-Balbeesi et al. (2019)

Esto concuerda con lo encontrado en la literatura donde los pacientes que padecían de DGM tenían un mayor porcentaje de *Demodex brevis* que el resto de participantes del ensayo. Sin embargo, en este mismo estudio se apreció que eran los más jóvenes quienes poseían mayores densidades del parásito, llegando a sufrir, en casos más extremos, modificaciones en la córnea y pérdidas de estas glándulas (J. Li et al., 2021).

Asimismo, otro artículo examinó la relación existente entre la aparición del chalazión y la presencia del ácaro. En él, se halló que el 52,91% de los casos con esta manifestación eran positivos para *Demodex brevis* con respecto a los controles (Huang et al., 2022), coincidiendo con la información documentada por otros autores (Hao et al., 2022).

No obstante, en una investigación reciente sobre el papel que juega *Demodex* en los signos oculares de los pacientes con rosácea cutánea, se informó de que no se evidenciaron diferencias significativas, según la edad, entre las personas infestadas por el parásito y las que no. Además,

se segmentó la muestra poblacional en función del subtipo de rosácea que padecían y la conclusión final obtenida fue una asociación entre los trastornos oculares en la rosácea PP y la infestación por *Demodex* (Kara et al., 2021).

A continuación, se muestra en la Figura 6 el porcentaje correspondiente a las afecciones oculares presentadas en cada uno de los subtipos con o sin la presencia de *Demodex* (Kara et al., 2021).

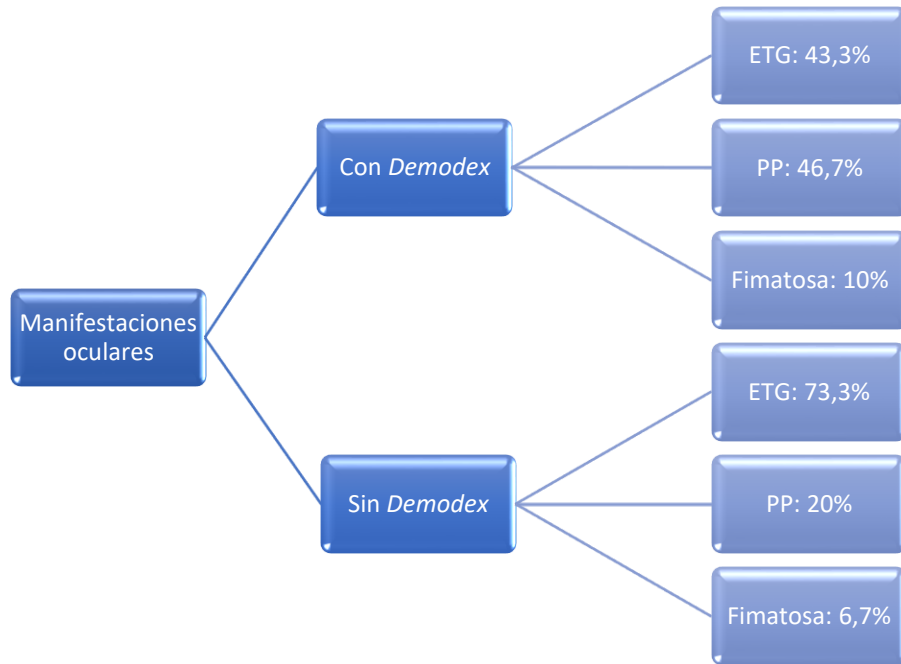


Figura 6. Manifestaciones oculares en pacientes con rosácea en presencia o ausencia de Demodex

Por otro lado, hay ocasiones en las que, durante los brotes de rosácea, las blefaritis aparecen acompañadas del daño o inflamación de otros componentes del ojo. Un ejemplo de esta situación se mencionó en un documento donde se exponía el caso de un paciente con rosácea y blefaroconjuntivitis. Este signo ocular, además de afectar a los párpados, involucra a la conjuntiva (David Beran, 2019).

Del mismo modo, otras investigaciones recogen casos en los que, tras la inflamación palpebral, se afectaron secundariamente la conjuntiva y la córnea, por lo que se diagnosticó blefaroqueratoconjuntivitis (Patel et al., 2020; Wu et al., 2019).

4.1.3. Afecciones conjuntivales

En línea con lo mencionado el apartado anterior, otra de las zonas implicadas en los daños sobrevenidos en el globo ocular es la conjuntiva, membrana de aspecto mucoso que constituye uno de los elementos integrantes de la superficie ocular (Stewart et al., 2015).

En cuanto a su composición, está formada por células calciformes productoras de mucina (componente interno de la película lagrimal), células epiteliales que dan lugar a colágeno, tejido vascular, melanocitos, células inmunitarias y células madre, permitiéndole desarrollar sus funciones de defensa y nutrición (Makuloluwa et al., 2021). Esta protección es susceptible de verse alterada en diferentes ocasiones, como por ejemplo con la presencia del ácaro *Demodex brevis*, aumentando las probabilidades de sufrir inflamación u otras lesiones (Mikkelsen et al., 2016).

Los trastornos que involucran a la conjuntiva abarcan desde inflamaciones leves hasta complicaciones más graves, llegando incluso a comprometer la visión del paciente en determinadas ocasiones (Patel et al., 2020).

Entre los signos notificados con mayor frecuencia se encuentran varios casos de hiperemia conjuntival (Al-Balbeesi et al., 2019; Xacur-García et al., 2020), también llamadas inyecciones conjuntivales (David Beran, 2019), así como de edemas (Schaller, Almeida, et al., 2020). Estas observaciones concuerdan parcialmente con lo hallado en dos estudios donde se refirió que la conjuntivitis (figura 7) era la manifestación conjuntival más repetida y, además, una de las más habituales en la población con rosácea ocular ya que durante la inflamación de esta zona se producía hiperemia, pero no edema (Mikkelsen et al., 2016; Woo et al., 2021).

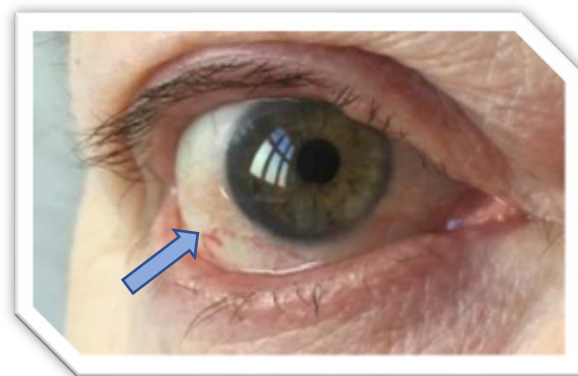


Figura 7. Conjuntivitis señalada con flecha. Modificada de Chudzicka-Strugała et al. (2023)

Al mismo tiempo, en algunos informes se ha visto que este tipo de conjuntivitis puede estar asociada con el perjuicio de otras regiones, tales como los párpados, las glándulas de Meibomio o la córnea, o bien desencadenarse debido a la aparición de estos trastornos (Varu et al., 2019). Este apunte encaja lo señalado en el apartado 4.1.2 en relación con la aparición de blefaroconjuntivitis (David Beran, 2019).

Igualmente, en un caso pediátrico se observó que el paciente tenía queratoconjuntivitis, una patología de mayor gravedad ya que las estructuras implicadas eran la córnea y la conjuntiva (Ooi et al., 2019).

Por otra parte, en un artículo reciente se describió el caso de un paciente en el que se halló otra afección secundaria a un brote de rosácea, pero distinta y mucho más peligrosa que las citadas hasta ahora, denominada pseudopenfigoide ocular (figura 8). Este trastorno ocasiona la inflamación y cicatrización progresiva de la membrana mucosa, pudiendo llevar tanto a la aparición de úlceras corneales como a la pérdida de agudeza visual irreversible (Chukwuma et al., 2021).



Figura 8. Pseudopenfigoide ocular con descamación y placas eritematosas. Modificada de Chukwuma et al. (2021)

El pseudopenfigoide está relacionado clínicamente con una enfermedad autoinmune llamada penfigoide cicatricial ocular (PCO), debido a la semejanza de su sintomatología. A consecuencia de esto, en aquellas personas en las que se perciban modificaciones en la conjuntiva de tipo fibrótico o, en su defecto, aquellas características que sean propias de dicho trastorno inmunitario, deben someterse a las pruebas pertinentes para descartar el PCO (Chukwuma et al., 2021; Saá et al., 2021).

4.1.4. Película lagrimal

La película lagrimal constituye el líquido asentado sobre la superficie ocular y secretado por las glándulas lagrimales ubicadas en los párpados y en la órbita del ojo. Está integrada, entre otros elementos, por proteínas, lípidos, metabolitos, electrolitos y gases (Walker et al., 2021). Si la lágrima está en buen estado, cumple con sus funciones de hidratación, protección y refracción (Willcox et al., 2017).

Las glándulas de Meibomio son las encargadas de sintetizar la mayor parte del componente de la capa lipídica (Walker et al., 2021). Como se ha visto en el punto 4.1.2, estas glándulas suelen encontrarse inflamadas o taponadas por *Demodex brevis* en pacientes con rosácea e incluso pueden llegar a ser disfuncionales, repercutiendo en la calidad y cantidad de la película lagrimal (Chudzicka-Strugała et al., 2023; Yu et al., 2022).

Una de las consecuencias derivadas de la DGM, en relación con la lágrima, quedó registrada en un estudio donde se exhibió que los tiempos de ruptura de las lágrimas, medidos con fluoresceína, eran menores en el grupo con *Demodex* y en las personas con DGM. Por ende, se establecieron estos criterios como factores de riesgo para el ojo seco de tipo evaporativo (Hao et al., 2022).

De hecho, unos autores obtuvieron tiempos de ruptura lagrimal y resultados del test de Schirmer inferiores a los valores normales en un 21% de las participantes con rosácea. Estos parámetros son indicativos de riesgo de inestabilidad y evaporación lagrimal, con el consecuente diagnóstico de queratoconjuntivitis *sicca* (ojo seco) (Al-Balbeesi et al., 2019).

Otra investigación descubrió cambios en la composición de la capa lipídica de los pacientes con DGM o sobrepoblación de *Demodex*. En los primeros, la cantidad de triglicéridos disminuyó, mientras que en los segundos, las ceramidas y los O-acil hidroxiácidos grasos aumentaron. La variación de dicha capa hizo que la superficie ocular fuera más susceptible de verse alterada por infecciones (Gao et al., 2021).

A su vez, según lo encontrado en la literatura, aquellas personas diagnosticadas con blefaritis o DGM tienden a presentar más depósitos en la lágrima y, por ello, más trastornos que el resto de la población (Walker et al., 2021).

4.1.5. Afecciones corneales

A la estructura refractiva ocular de mayor importancia, situada en la zona externa anterior del globo ocular, se la conoce con el nombre de córnea; se trata de una estructura que, además de su función dióptrica, también colabora en la protección del órgano (Downie et al., 2021).

Es una capa transparente y está constituida por un epitelio no queratinizado, dos membranas distintas denominadas Bowman y Descemet, un estroma y un endotelio de células escamosas. El epitelio es capaz de regenerarse, mientras que el endotelio no. Asimismo, es importante recalcar que no recibe ningún tipo de aportación sanguínea, ya que es avascular, pero sí que se encuentra inervada (Downie et al., 2021).

Algunos de los trastornos corneales registrados en la rosácea, por ejemplo, la blefaroqueratoconjuntivitis (Patel et al., 2020) o la queratoconjuntivitis (Ooi et al., 2019), se han comentado a lo largo de los apartados 4.1.2. y 4.1.3. No son habituales, pero en determinados casos aparecen a raíz de otras condiciones, como la blefaritis o la sequedad ocular (Al-Balbeesi et al., 2019; AM. Cheng et al., 2021).

Además, un artículo notificó recientemente un aumento en la probabilidad de sufrir perjuicios corneales, sobre todo en individuos de edad avanzada, a causa de los desequilibrios lagrimales ocasionados por el síndrome de ojo seco (Sun et al., 2022). Sin embargo, la edad no parece ser un factor limitante ya que, en contraposición al artículo anterior, otra investigación obtuvo una proporción mayor de modificaciones o daños corneales en las personas jóvenes con sobrepoblación del ácaro *Demodex* (J. Li et al., 2021).

Dentro de las manifestaciones a nivel corneal, la neovascularización (figura 9) en esta región es de las primeras en dar la cara y de las más documentadas según la bibliografía consultada (David Beran, 2019; Luo et al., 2017; Saá et al., 2021; Sitohang et al., 2021; Xacur-García et al., 2020), junto a la queratopatía punteada periférica (Luo et al., 2017; Nabih et al., 2022). A su vez, también se han advertido casos de infiltrados estromales periféricos o centrales, queratitis y úlceras, siendo estos otros de los signos corneales que hacen su aparición en esta enfermedad (Luo et al., 2017; Saá et al., 2021).



Figura 9. Neovascularización corneal (NVC). Modificada de Saá et al. (2021)

Por otro lado, según cómo de afectada esté dicha estructura refractiva, se pueden producir daños significativos que comprometan la capacidad o calidad visual del paciente. Por ejemplo, en 2021 se registró la cicatrización del tejido corneal en una paciente diagnosticada con rosácea PP (Sitohang et al., 2021), mientras que en 2019 otro autor describió cambios en la transparencia corneal al examinar los síntomas cutáneos y oculares de dos mujeres con rosácea que acudieron al hospital (David Beran, 2019).

Finalmente, referente a la claridad de los medios, también se observó opacidad (figura 10) de la córnea en los tres pacientes indicados en el informe de un hospital de México. Igualmente, fue en este mismo documento donde se mencionó una de las complicaciones más severas de la rosácea ocular, la perforación corneal, de la cual se hablará con más detalle en el apartado 4.1.6 (Xacur-García et al., 2020).

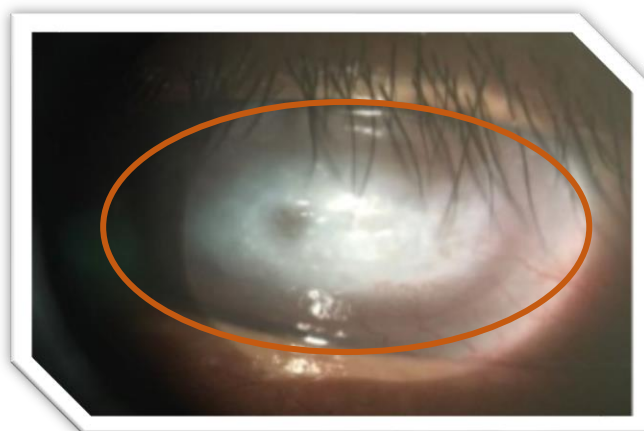


Figura 10. Opacidad corneal delimitada por circunferencia. Modificada de Xacur-García et al. (2020)

4.1.6. Complicaciones y cambios morfológicos

Como se ha introducido en los puntos 4.1.3 y 4.1.5, determinadas manifestaciones amenazan la capacidad visual de los pacientes a causa de su complejidad, o bien debido a que estas pueden afectar a otras estructuras oculares y degenerar en trastornos más peligrosos según el curso clínico que sigan. Tal es el caso del pseudopenfigoide ocular, donde la cicatrización comienza en la conjuntiva, se expande a lo largo de toda la membrana y, conforme avanza la enfermedad, deriva en procesos ulcerosos que afectan al tejido corneal y a su función óptica (Chukwuma et al., 2021).

No obstante, la literatura de interés apunta a la perforación corneal como la complicación más seria a tener en cuenta (figura 11). Debido a la falta de conocimiento e información acerca de la rosácea ocular, son múltiples las ocasiones en las que se confunde el origen de los signos. Al no tratarse de manera correcta, conlleva un empeoramiento de la afección producida inicialmente y un aumento del riesgo de perforación corneal. Por ello, este último trastorno está considerado como una consecuencia directa de la demora a la hora de establecer un diagnóstico acertado (Luo et al., 2017; Xacur-García et al., 2020).

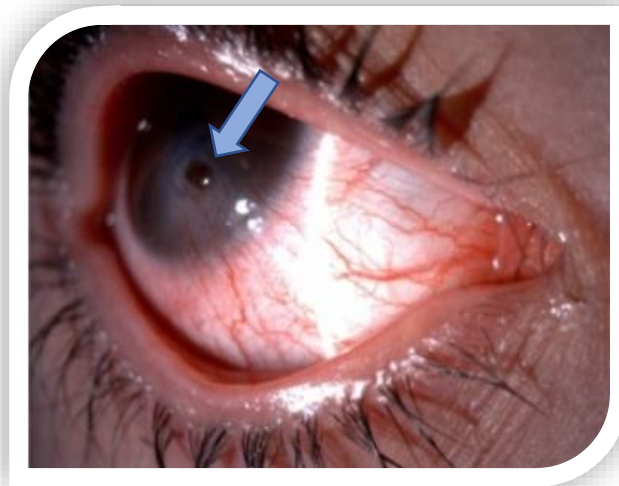


Figura 11. Perforación corneal. Modificada de Nabih et al. (2022)

Este argumento sobre cómo los errores en el reconocimiento de la rosácea ocular podrían desembocar en perforaciones corneales, fue apoyado gracias a dos artículos en los que las queratitis fueron diagnosticadas y tratadas como si su etiología fuese herpética. En ambos informes se refirió una baja agudeza visual por parte de los afectados a pesar de que uno de

ellos se correspondía con un paciente pediátrico (Nabih et al., 2022) y el otro con un adulto (Xacur-García et al., 2020).

Por otra parte, se ha notificado, en un estudio de cohortes, que la rosácea puede incrementar las posibilidades de contraer cáncer de piel en forma de carcinoma de células escamosas, aunque se necesitan más investigaciones para establecer una conexión definitiva entre ambas patologías. De cualquier forma, es de suma importancia prestar atención a sus síntomas y signos característicos, así como tomar medidas preventivas que eviten su aparición (Lin et al., 2022).

Al mismo tiempo, unos autores enunciaron en su informe el potencial vínculo entre la rosácea ocular y el glaucoma al apreciar que el 31% de los participantes de su muestra poblacional lo experimentó. También se documentaron, en menor número, casos de retinopatías y cataratas en el mismo artículo, trastornos inusualmente registrados en este tipo de pacientes (Woo et al., 2021).

Por su parte, otra investigación dictaminó que los corticoides, uno de los medicamentos prescritos para tratar los signos oculares de la rosácea (Xacur-García et al., 2020), podrían ser los culpables de esta relación. Dichos fármacos se administran de forma tópica o sistémica y, dependiendo del tiempo de uso y su potencia, pueden inducir la aparición de glaucoma o cataratas como parte de sus reacciones adversas. Por consiguiente, el empleo continuado de los mismos se limita con el motivo de impedir su presencia (Daniel & Orchard, 2015).

Por último, la asociación comentada es de gran trascendencia puesto que el glaucoma es una enfermedad reconocida a escala mundial por ser considerablemente perjudicial para la vista, en la que, al elevarse la presión intraocular, el nervio óptico se daña y, si no se controla periódicamente, concluye en una pérdida de visión irreversible (Hsu et al., 2019; Laroche et al., 2023).

Con respecto a los cambios morfológicos, en una paciente se han registrado adelgazamientos corneales y esclerales tras sufrir escleritis y úlceras en la córnea en una crisis de rosácea (Fau et al., 2020). Asimismo, otro estudio observó, gracias a la técnica de tomografía de coherencia óptica, cómo el grosor del epitelio corneal estaba reducido en el paciente con rosácea al compararlo con los niveles normales (Chen et al., 2021). Es fundamental vigilar la evolución de este espesor debido a que su disminución se puede asociar a enfermedades como las ectasias corneales, entre las que se incluyen el queratocono, que comprometen la visión del individuo (Yalcin & Kaplan, 2022).

En este último caso, se notificó también una modificación en la densidad de las células madre ubicadas en el limbo, específicamente en la empalizada de Vogh. Al disminuir la cantidad de

estas, el epitelio corneal sufre daños casi irreparables que afectan a la transparencia de dicha estructura y, en ciertos casos, pueden desembocar en ceguera (Chen et al., 2021).

4.2 Tratamientos de la rosácea ocular

Actualmente, las opciones de las que se dispone para tratar las afecciones oculares de los pacientes con rosácea son limitadas. La selección de un tipo de terapia u otra depende de la severidad de las lesiones presentadas. Entre las alternativas existentes, detalladas a continuación, destacan la higiene, el uso de fármacos, las terapias fotodinámicas o cirugías (Wladis & Adam, 2018).

4.2.1. Tratamiento no farmacológico

En los casos descritos en la bibliografía donde la rosácea ocular produce signos considerados poco significativos, es decir, aquellos que no amenazan la integridad corneal o la agudeza visual, el tratamiento consistiría en establecer una higiene ocular adecuada con la ayuda de gasas, de modo que se evite el empeoramiento de las blefaritis, conjuntivitis o la obstrucción de las glándulas de Meibomio, así como emplear lágrimas artificiales que hidraten, lubriquen y alivien la sequedad ocular o las molestias derivadas de otros trastornos (Di Matteo et al., 2019).

Por otra parte, en los apartados 1.1 y 1.2 se mencionó que los componentes inmunológicos estaban implicados en la etiología de la rosácea y que, además, esta última estaba relacionada con otras patologías sistémicas (Hu et al., 2022; Rainer et al., 2015; Wladis & Adam, 2021). Son varias las revisiones en las que se ha comentado el papel modulador beneficioso que ejerce la dieta o los suplementos alimenticios en la incidencia de las enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias. Por esta razón, los autores consideran que la modificación de la alimentación o la incorporación de complementos nutricionales serían de utilidad para controlar o tratar a estos pacientes (Alia & Feng, 2022).

Se ha descrito que el uso de probióticos podría ser beneficioso en las afecciones inflamatorias extraintestinales, incluyendo aquellas donde se altera la piel, como la rosácea. Sin embargo, estos hallazgos se han abordado mayoritariamente desde una perspectiva de la microbiota animal, por lo que, para que puedan tener relevancia clínica son necesarios más estudios que permitan extrapolar los resultados hasta el microbioma humano (Kiousi et al., 2019).

A su vez, en otro artículo se investigó el efecto que tendría la fibra al aplicarse en estas mismas situaciones. Debido a que ayuda a regular la microbiota intestinal, se encontró que los individuos con una ingesta de fibra superior a la media tendían a no padecer enfermedades mediadas por compuestos inflamatorios. En consecuencia, su consumo podría hacer disminuir o controlar, en un principio, las crisis de rosácea (Makki et al., 2018).

En este sentido, en una publicación se observó que el empleo de suplementos orales de zinc y/o selenio permitiría, hipotéticamente, reducir los efectos ocasionados en la piel por la rosácea gracias a sus cualidades antioxidantes y antiinflamatorias. Aunque a priori parecen alternativas satisfactorias para manejar la enfermedad, se precisan más análisis para confirmar íntegramente estas deducciones. Mientras tanto, los informes recomiendan a los pacientes seguir una dieta rica en dichos minerales hasta que haya hallazgos concluyentes sobre su eficiencia en la patología sujeta a estudio (Alia & Feng, 2022).

Además, en un artículo reciente se puso de manifiesto que los ácidos grasos omega-3 inhibían a TRL y a NF- κ B y limitaban la generación de la cascada de señalización inmune. Al no activarse esta vía, se suprimiría la inflamación característica de la rosácea y se evitarían algunas de sus manifestaciones como, por ejemplo, la blefaritis. En consecuencia, su aplicación está empezando a ser reconocida a modo de profilaxis o tratamiento (Shen et al., 2023).

Para finalizar, justo como se desarrolló en el punto 1.3, la radiación UV activa al sistema inmune cuando incide sobre la piel. Por ende, el uso de protector solar, sobre todo los que contengan minerales como el óxido de zinc (Thiboutot et al., 2020), así como limitar la exposición al sol, es de vital importancia en la población más susceptible a la enfermedad (Cribier, 2022). Asimismo, los investigadores aconsejan que los pacientes utilicen productos de limpieza facial acorde a su piel y que prescindan de ciertas comidas y bebidas como el alcohol, la cafeína o el picante si quieren evitar un posible brote que pueda afectar eventualmente a la zona ocular (Thiboutot et al., 2020; Wladis & Adam, 2018).

4.2.2. Tratamientos farmacológicos tópicos y sistémicos

Cuando no es suficiente con las medidas higiénico-dietéticas o los trastornos mostrados son de mayor gravedad, se debe buscar la siguiente mejor opción terapéutica disponible. Habitualmente, existe un consenso acerca de la pauta prescrita por los médicos que consiste en la combinación de tratamiento tópico junto a un antibiótico sistémico administrado por vía oral. Este último se emplea durante un periodo prolongado de tiempo (generalmente más de 6

meses), para aliviar las manifestaciones cutáneas originadas en la zona palpebral (Di Matteo et al., 2019; Wladis & Adam, 2018).

Dentro del amplio repertorio de antimicrobianos, los de elección a nivel sistémico, según los expertos, son la doxiciclina, la azitromicina o el cotrimoxazol (asociación de sulfametoxazol con trimetoprim). No obstante, es imprescindible tener en cuenta la edad del paciente, ya que la doxiciclina, al pertenecer al grupo de las tetraciclinas, ocasiona depósitos de calcio en los huesos y dientes de los niños en crecimiento (Di Matteo et al., 2019; Thiboutot et al., 2020).

Además, con respecto a los fármacos utilizados a nivel tópico, usualmente se utilizan colirios, cuyos principios activos son ciclosporina o azitromicina, que permiten rehabilitar la superficie ocular cuando las lágrimas artificiales no son aptas para paliar la sintomatología (Brémond-Gignac et al., 2022; Wladis & Adam, 2018).

Sin embargo, las gotas no son la única forma farmacéutica documentada que hace frente a la rosácea ocular por esta vía ya que, en una investigación, se ensayó la acción de un gel de povidona yodada al 0,5% en dimetilsulfóxido sobre tres pacientes, obteniéndose una disminución de los signos oculares (Capriotti et al., 2018). Además, hay circunstancias en las que se opta por introducir a la prescripción glucocorticoides de administración tópica (Xacur-García et al., 2020), aunque, como ya se explicó en el apartado 4.1.6, el uso de estos puede acarrear consecuencias como glaucoma o cataratas, por lo que debe vigilarse su manejo con atención (Wladis & Adam, 2018).

También se ha observado en diferentes estudios que la ivermectina, un medicamento antiparasitario, ayuda a mejorar los síntomas oculares, además de reducir la inflamación de la piel causada en la rosácea, al ser aplicado en forma de crema al 1 % junto con comprimidos de liberación modificada de doxiciclina. Su mecanismo de acción involucra la inhibición de KLK5, una proteasa clave en la etiología de esta condición, como se menciona en el apartado 1.2 (Del Rosso et al., 2019; Schaller, Kemény, et al., 2020; Thibaut de Ménonville et al., 2017).

Por otro lado, unos autores descubrieron el potencial antiinflamatorio de un triterpeno extraído de la raíz de *Tripterygium wilfordii* y denominado celastrol, que impide la activación de NF-κB al modular la vía de señalización del calcio implicada (Zeng et al., 2022), así como la capacidad de erradicación de *Demodex* que posee el principio activo terpen-4-ol presente en el aceite del árbol del té (HY. Yin et al., 2021). Estas nuevas alternativas podrían empezar a utilizarse en los próximos años para el tratamiento de la rosácea, incluyendo la ocular.

La utilización de estos últimos tres compuestos se fundamenta en que, como se aludió en el apartado 1.2, KLK5, NF-κB y *Demodex* desencadenan la inflamación característica de esta

enfermedad y, por ende, si estos fármacos los inactivan o eliminan, se aliviarían las manifestaciones generadas (Aktaş Karabay & Aksu Çerman, 2020; Hu et al., 2022; Thibaut de Ménonville et al., 2017; HY. Yin et al., 2021; Zeng et al., 2022).

Es esencial señalar que hay pacientes que se muestran refractarios a las terapias de elección. En la literatura reciente han sido descritos dos de estos casos en los que, debido a la ineficacia de los principios activos de primera y segunda línea, se experimentó con otras posibilidades. Uno de ellos se corresponde con las inyecciones subconjuntivales de bevacizumab, un fármaco antagonista del factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF), que solucionaron la NVC de una paciente. Aunque los resultados a largo plazo emitidos en este informe fueron exitosos, los autores recalcaron la importancia de realizar más estudios ya que no estaban seguros de si el compuesto sería igual de efectivo en los vasos sanguíneos maduros en comparación con aquellos que eran de nueva formación (Britton & Crayford, 2020).

A su vez, el otro caso que abre la puerta a nuevas terapias se trata de un complejo de plata (I) de metronidazol formulado como pomada o colirio. Cada uno de estos elementos se ha utilizado con antelación para apaciguar condiciones oftálmicas o de las zonas adyacentes al ojo, como el metronidazol en crema para la blefaritis. Sin embargo, se ha constatado que su combinación da lugar a un potente efecto antimicrobiano e impide la aparición de efectos secundarios de los fármacos por separado. Aun así, el estudio en cuestión solo contó con tres pacientes, por lo que se debería investigar en poblacionales de mayor tamaño (Waszczykowska et al., 2020).

Por último, otro artículo señaló que, aunque todavía se requieren más análisis, el riesgo de padecer blefaritis y ojo seco podría ser menor en las personas con rosácea tratadas con inhibidores de la hidroximetilglutaril-Co-A reductasa, es decir, el grupo de medicamentos denominado estatinas. Al impedir la función de esta enzima, la consiguiente disminución de la síntesis lipídica parece evitar tanto la DGM como la modificación de la película lagrimal que generaría a la larga sequedad ocular (Feng et al., 2022).

4.2.3. Terapia fotodinámica

Recientemente, otro abordaje ensayado para hacer frente a la rosácea ocular es la terapia fotodinámica. Esta consta generalmente de dos elementos, un fotosensibilizador, tópico y opcional, y una lámpara o fuente de radiación que pueden ser láseres o distintos tipos de luz (A. Li et al., 2022). Los compuestos cromóforos presentes en la piel absorben la radiación haciendo

que se cierren los vasos sanguíneos y evitando, de esta manera, la liberación de ERO y de mediadores inflamatorios (Wladis & Adam, 2018).

En la rosácea, la fuente de iluminación más documentada y con mejores resultados es la luz pulsada intensa (LPI). En esta, las longitudes de onda (LO) de la radiación empleada van desde 500 nm hasta 1200 nm e inciden directamente sobre la piel (SN. Cheng et al., 2019; Wladis & Adam, 2018). Aquellas LO cortas situadas cerca de la zona del espectro UV-visible, actúan sobre la superficie cutánea, mientras que, las LO largas, cercanas al infrarrojo, lo hacen sobre las glándulas sebáceas, como por ejemplo las glándulas de Meibomio o de Zeis (A. Li et al., 2022).

Con respecto al subtipo ocular, se ha descrito que esta opción terapéutica ha sido exitosa en el tratamiento de ciertos trastornos palpebrales, corrigiéndose fundamentalmente las telangiectasias, tanto del párpado superior como del inferior, y los derivados de DGM o sus obstrucciones (SN. Cheng et al., 2019). Esta información concuerda con la de otro estudio en el que la conformación y la secreción de las glándulas de Meibomio se reestableció tras la exposición a LPI (Y. Yin et al., 2018).

Como consecuencia de la resolución de la DGM, se indicó en una publicación reciente que en el tratamiento del chalazión también había tenido resultados favorables en un 96,5% de los pacientes (Caravaca et al., 2022). Además, la LPI podría comenzar a indicarse también para tratar la sintomatología de ojo seco, ya que, en un ensayo clínico, se registró que su potencial efecto antimicrobiano, unido a la expresión forzada de las glándulas de Meibomio, implicaba una mejoría de los pacientes diagnosticados con ojo seco (Sagaser et al., 2021). Sin embargo, en ambas investigaciones se subraya la transcendencia de seguir experimentando para establecer la LPI como parte de las opciones terapéuticas de estas dos afecciones.

4.2.4. Cirugía

La última línea de tratamiento para la rosácea ocular contempla procedimientos quirúrgicos en aquellos pacientes refractarios a todas las alternativas previamente explicadas. Por ejemplo, en el artículo comentado en el apartado 4.2.3 sobre la utilización de la LPI en los chalaziones, se optó por drenar, a través de cirugía, las glándulas de Meibomio de las personas que no mejoraron después de varias sesiones (Caravaca et al., 2022).

Asimismo, cuando la manifestación presentada resulta demasiado compleja o es incompatible con el resto de opciones, la mejor solución demostrada supone una intervención quirúrgica. En aquellos contextos donde se produjeron perforaciones o degeneraciones corneales, los médicos

incorporaron un parche tectónico en la zona afectada o realizaron queratoplastias, es decir, trasplantes de córnea parciales o completos (Saá et al., 2021; Xacur-García et al., 2020).

5. Conclusiones

Una vez finalizado el trabajo, gracias al cotejo de la bibliografía y de acuerdo con los objetivos establecidos, podemos establecer las siguientes conclusiones:

- La rosácea es más que una patología dermatológica, ya que también puede afectar al sistema visual. De todas las manifestaciones, las más frecuentes engloban la blefaritis, la conjuntivitis y la disfunción u obstrucción de las glándulas de Meibomio que da lugar, posteriormente, a ojo seco o chalazión.
- Se deben tener en consideración la aparición de complicaciones a nivel ocular en personas con esta condición, prestando especial interés a las perforaciones corneales, debido a que pueden ocasionar una disminución de la agudeza visual o incluso ceguera irreversible.
- A consecuencia de algunas afecciones como las úlceras corneales, esta enfermedad puede modificar el epitelio corneal haciendo que su grosor sea más fino y disminuyendo la cantidad de células madre ubicadas en el limbo.
- De entre todos los componentes que originan la patogenia de la rosácea, el ácaro *Demodex brevis* tiene una gran implicación en la aparición de los trastornos oculares presentados.
- Actualmente, se dispone de medidas higiénico-dietéticas (compresas calientes, fibra, suplementos), farmacoterapia tópica y sistémica (doxiciclina, ciclosporina, ivermectina, etc.), LPI y cirugía para el manejo de las manifestaciones oculares. Sin embargo, se requieren más estudios que confirmen la eficacia de determinados fármacos (bevacizumab, estatinas, complejo de plata (I) de metronidazol), así como de la terapia de LPI en la rosácea.

6. Bibliografía

1. Abram K, Silm H, Maaros HI, Oona M. Risk factors associated with rosacea. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2010;24(5):565–71.

2. Ajjoun M, Kharchoufa L, Alami Merrouni I, Elachouri M. Moroccan medicinal plants traditionally used for the treatment of skin diseases: From ethnobotany to clinical trials. *J. Ethnopharmacol.* 2022;297:115532.
3. Aktaş Karabay E, Aksu Çerman A. Demodex folliculorum infestations in common facial dermatoses: acne vulgaris, rosacea, seborrheic dermatitis. *An Bras Dermatol.* 2020;95(2):187–93.
4. Al-Balbeesi AO, Almukhadab EA, Halawani MR, Bin Saif GA, Al Mansouri SM. Manifestations of ocular rosacea in females with dark skin types. *Saudi J. Ophthalmol.* 2019;33(2):135–41.
5. Alia E, Feng H. Rosacea pathogenesis, common triggers, and dietary role: The cause, the trigger, and the positive effects of different foods. *Clin. Dermatol.* 2022;40(2):122–7.
6. Aponte JL, Chiano MN, Yerges-Armstrong LM, Hinds DA, Tian C, Gupta A, et al. Assessment of rosacea symptom severity by genome-wide association study and expression analysis highlights immuno-inflammatory and skin pigmentation genes. *Hum. Mol. Genet.* 2018;27(15):2762–72
7. Brémond-Gignac D, Navel V, Doan S, Chiambaretta F. Paediatric ocular rosacea: diagnosis and management with an eyelid-warming device and topical azithromycin 1.5%. *J. Fr. Ophthalmol.* 2022;45(10):1150–9.
8. Britton AK, Crayford BB. Resolution of Refractory Corneal Neovascularization with Subconjunctival Bevacizumab. *Case Rep. Ophthalmol.* 2020;11(3):652–7.
9. Capriotti K, Pelletier J, Stewart K, Barone S, Capriotti J. A paradigm shift in the treatment of ocular rosacea: A transdermal approach. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018;79(3, Supplement 1):AB17.
10. Caravaca A, Alió del Barrio JL, Martínez Hergueta MC, Amesty MA. Luz pulsada intensa combinada con expresión de las glándulas de Meibomio para el tratamiento del chalación. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2022;97(9):490–6.

11. Chang HC, Huang YC, Lien YJ, Chang YS. Association of rosacea with depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis. *J. Affect. Disord.* 2022;299:239–45.
12. Chauhan R, Loewenstein SN, Hassanein AH. Rhinophyma: Prevalence, severity, impact and management. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2020;13:537–51.
13. Chen YY, Sun YC, Tsai CY, Chu HS, Wu JH, Chang HW, et al. Spectral-domain optical coherence tomography for evaluating palisades of Vogt in ocular surface disorders with limbal involvement. *Sci. Rep.* 2021;11(1):12502.
14. Cheng AM, Hwang J, Dermer H, Galor A. Prevalence of Ocular Demodicosis in an Older Population and Its Association With Symptoms and Signs of Dry Eye. *Cornea.* 2021;40(8):995–1001.
15. Cheng SN, Jiang FG, Chen H, Gao H, Huang YK. Intense Pulsed Light Therapy for Patients with Meibomian Gland Dysfunction and Ocular Demodex Infestation. *Curr Med Sci.* 2019;39(5):800–9.
16. Choi JE, di Nardo A. Skin neurogenic inflammation. *Semin Immunopathol.* 2018;40:249–59.
17. Chosidow O, Cribier B. Epidemiology of rosacea: updated data. *Ann Dermatol Venereol.* 2011;138(SUPPL. 3):S179–83.
18. Chudzicka-Strugała I, Gołębiewska I, Brudecki G, Elamin W, Zwoździak B. Demodicosis in Different Age Groups and Alternative Treatment Options—A Review. *J. Clin. Med.* 2023;12(4):1649.
19. Chukwuma O, Saikaly SK, Montanez-Wiscovich M, Winslow C, Motaparathi K. Ocular pseudopemphigoid with concomitant eyelid dermatitis secondary to rosacea. *JAAD Case Rep.* 2021;7:62–4.
20. Cribier B. Rosacea: Treatment targets based on new physiopathology data. *Ann Dermatol Venereol.* 2022;149(2):99–107.

21. Daniel BS, Orchard D. Ocular side-effects of topical corticosteroids: What a dermatologist needs to know. *Australas. J. Dermatol.* 2015;56(3): 164–9.
22. Beran D, Stepanov A, Studnička J, Jirásková N. Ocular symptoms of rosacea. *Cesk Slov Oftalmol.* 2019;75(6):329–33.
23. Del Rosso J, Johnson S, Jackson M. Combined doxycycline 40 mg modified release capsules plus ivermectin 1% cream therapy for severe papulopustular rosacea. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2019;81(4, Supplement 1):AB34.
24. Di Matteo MC, Stefano PC, Cirio A, López B, Centeno M, Bocian M, et al. Ocular and cutaneous rosacea in a child. *Arch Argent Pediatr.* 2019;117(2):E170–2.
25. Downie LE, Bandlitz S, Bergmanson JPG, Craig JP, Dutta D, Maldonado-Codina C, et al. BCLA CLEAR-Anatomy and physiology of the anterior eye. *Cont Lens Anterior Eye.* 2021;44(2):132–56.
26. Fau CR, Nabzo S, Nasabun V. Ocular rosacea. *Rev. Mex. de Oftalmol.* 2020;94(4):191–2.
27. Feng KM, Chung CH, Chen YH, Chien WC, Chien KH. Statin Use Is Associated With a Lower Risk of Blepharitis: A Population-Based Study. *Front. Med.* 2022;9:820119.
28. Gallo RL, Granstein RD, Kang S, Mannis M, Steinhoff M, Tan J, et al. Standard classification and pathophysiology of rosacea: The 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018;78(1):148–55.
29. Gao H, Chen H, Xie HT, Xu KK, Shi BJ, Huang YK. Changes in Meibum Lipid Composition With Ocular Demodex Infestation. *Transl. Vis. Sci. Technol.* 2021;10(14):6.
30. Hao Y, Zhang X, Bao J, Tian L, Jie Y. Demodex folliculorum Infestation in Meibomian Gland Dysfunction Related Dry Eye Patients. *Front. Med.* 2022;9:833778.
31. Hoepfner A, Marsela E, Clanner-Engelshofen BM, Horvath ON, Sardy M, French LE, et al. Rosacea and perioral dermatitis: a single-center retrospective analysis of the clinical presentation of 1032 patients. *JDDG – J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2020;18(6):561–70.

32. Holmes AD, Steinhoff M. Integrative concepts of rosacea pathophysiology, clinical presentation and new therapeutics. *Exp. Dermatol.* 2017;26(8): 659–67.
33. Hsu JI, Pflugfelder SC, Kim SJ. Ocular Complications of Atopic Dermatitis. *Cutis.* 2019;104(3):189–93.
34. Hu XM, Li ZX, Zhang DY, Yang YC, Zheng SY, Zhang Q, et al. Current research and clinical trends in rosacea pathogenesis. *Heliyon.* 2022;8(10):e10874.
35. Huang J, Guo MX, Xiang DM, Yan LF, Yu Y, Han L, et al. The association of demodex infestation with pediatric chalazia. *BMC Ophthalmol.* 2022;22(1):124.
36. Kara YA, Çalış F, Gürel İB. Ocular Manifestations of Patients with Cutaneous Rosacea with and without Demodex Infection. *Cutis.* 2021;108(1):46–50.
37. Kiousi DE, Karapetsas A, Karolidou K, Panayiotidis MI, Pappa A, Galanis A. Probiotics in extraintestinal diseases: Current trends and new directions. *Nutrients.* 2019;11(4):788.
38. Koller B, Müller-Wiefel AS, Rupec R, Korting HC, Ruzicka T. Chitin modulates innate immune responses of keratinocytes. *PLoS One.* 2011;6(2):e16594.
39. Laroche D, Rickford K, Sinon J, Brown A, Ng C, Sakkari S. Preventing blindness from glaucoma with patient education, the NIDEK GS-1 Gonioscope, lensectomy and microinvasive glaucoma surgery. *J. Natl. Med. Assoc.* 2023;115(2):175–85
40. Li A, Fang R, Mao X, Sun Q. Photodynamic therapy in the treatment of rosacea: A systematic review. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2022;38:102875.
41. Li H, Pan Y, Zhao J, Zhang L. Skin disease diagnosis with deep learning: A review. *Neurocomputing.* 2021;464:364–93.
42. Li J, Luo X, Liao Y, Liang L. Age differences in ocular demodicosis: Demodex profiles and clinical manifestations. *Ann Transl Med.* 2021;9(9):791.

43. Lin EM, Rajadurai S, Qureshi AA, Cho E. Prospective study evaluating the personal history of rosacea and risk of cutaneous squamous cell carcinoma among women in the United States. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2022;87(6):1389–91.
44. Luo X, Li J, Chen C, Tseng S, Liang L. Ocular demodicosis as a potential cause of ocular surface inflammation. *Cornea.* 2017;36 (Supplement 1):S9–14.
45. Makki K, Deehan EC, Walter J, Bäckhed F. The Impact of Dietary Fiber on Gut Microbiota in Host Health and Disease. *Cell Host Microbe.* 2018;23(6):705–15.
46. Makuloluwa AK, Hamill KJ, Rauz S, Bosworth L, Haneef A, Romano V, et al. The conjunctival extracellular matrix, related disorders and development of substrates for conjunctival restoration. *Ocul. Surf.* 2021.
47. Mikkelsen CS, Holmgren HR, Kjellman P, Heidenheim M, Kappinen A, Bjerring P, et al. Rosacea: A clinical review. *Dermatol Reports.* 2016;8(1):6387.
48. Misery L, Taieb C, Schollhammer M, Bertolus S, Coulibaly E, Feton-Danou N, et al. Psychological consequences of the most common dermatoses: Data from the objectifs Peau study. *Acta Derm. Venereol.* 2020;100(13):1–4.
49. Nabih O, Hamdani H, El Maaloum L, Allali B, El Kettani A. Spontaneous corneal perforation complicating ocular rosacea: Case report. *Int. J. Surg. Case Rep.* 2022;90:106597.
50. Ooi XT, Tan KB, Chandran N. A case of pediatric rosacea—Skin and ocular involvement. *Clin. Case Rep.* 2019;7(12):2414–6.
51. Patel NV, Mathur U, Gandhi A, Singh M. Demodex blepharokeratoconjunctivitis affecting young patients: A case series. *Indian J. Ophthalmol.* 2020;68(5):745–9.
52. Rainer BM, Fischer AH, Luz Felipe Da Silva D, Kang S, Chien AL. Rosacea is associated with chronic systemic diseases in a skin severity–dependent manner: Results of a case-control study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2015 Oct 1;73(4):604–8.

53. Richard MA, saint Aroman M, Baissac C, Merhand S, Aubert R, Audouze A, et al. Burden of visible [face and hands] skin diseases: Results from a large international survey. *Ann. Dermatol. Venereol.* 2023
54. Rosa DF, Sarandy MM, Novaes RD, Freitas MB, do Carmo Gouveia Pelúzio M, Gonçalves RV. High-fat diet and alcohol intake promotes inflammation and impairs skin wound healing in Wistar rats. *Mediators Inflamm.* 2018.
55. Saá FL, Cremona F, Chiaradia P. Association Between Skin Findings and Ocular Signs in Rosacea. *Turk. J. Ophthalmol.* 2021;51(6):338–43.
56. Sagaser S, Butterfield R, Kosiorek H, Kusne Y, Maldonado J, Fautsch MP, et al. Effects of intense pulsed light on tear film $\text{tgf-}\beta$ and microbiome in ocular rosacea with dry eye. *Clin Ophthalmol.* 2021;15:323–30.
57. Schaller M, Almeida LMC, Bewley A, Cribier B, Del Rosso J, Dlova NC, et al. Recommendations for rosacea diagnosis, classification and management: update from the global ROSacea COnsensus 2019 panel. *Br. J. Dermatol.* 2020;182(5):1269–76.
58. Schaller M, Kemény L, Havlickova B, Jackson JM, Ambroziak M, Lynde C, et al. A randomized phase 3b/4 study to evaluate concomitant use of topical ivermectin 1% cream and doxycycline 40-mg modified-release capsules, versus topical ivermectin 1% cream and placebo in the treatment of severe rosacea. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020;82(2):336–43.
59. Shen S, Yan G, Cao Y, Zeng Q, Zhao J, Wang X, et al. Dietary supplementation of n-3 PUFAs ameliorates LL37-induced rosacea-like skin inflammation via inhibition of TLR2/MyD88/NF- κ B pathway. *Biomed. Pharmacother.* 2023;157:114091.
60. Sitohang IBS, Parrol F, Fitri EM, Nora RLD. Papulopustular and Ocular Rosacea with an Alleged Coincidence of Cutaneous Lupus Erythematosus: A Case Report. *Case Rep. Dermatol.* 2021;13(1):62–8.
61. Spöndlin J, Voegel JJ, Jick SS, Meier CR. A study on the epidemiology of rosacea in the U.K. *Br. J. Dermatol.* 2012;167(3):598–605.

62. Stewart RMK, Sheridan CM, Hiscott PS, Czanner G, Kaye SB. Human Conjunctival Stem Cells are Predominantly Located in the Medial Canthal and Inferior Forniceal Areas. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2015;56(3):2021–30.
63. Sun X, Liu Z, Sun S, Zhao S, Zhang X, Huang Y. The correlation between Demodex infestation and meibomian gland dysfunction at different ages. *BMC Ophthalmol.* 2022;22(1):388.
64. Tan J, Berg M. Rosacea: Current state of epidemiology. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2013;69(6, supplement 1):S27–35.
65. Thibaut de Ménonville S, Rosignoli C, Soares E, Roquet M, Bertino B, Chappuis JP, et al. Topical Treatment of Rosacea with Ivermectin Inhibits Gene Expression of Cathelicidin Innate Immune Mediators, LL-37 and KLK5, in Reconstructed and Ex Vivo Skin Models. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2017;7(2):213–25.
66. Thiboutot D, Anderson R, Cook-Bolden F, Draelos Z, Gallo RL, Granstein RD, et al. Standard management options for rosacea: The 2019 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020;82(6):1501–10.
67. Two AM, Wu W, Gallo RL, Hata TR. Rosacea: Part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2015;72(5):749–58.
68. Varu DM, Rhee MK, Akpek EK, Amescua G, Farid M, Garcia-Ferrer FJ, et al. Conjunctivitis Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology.* 2019;126(1):P94–169.
69. Walker MK, Schornack MM, Vincent SJ. Anatomical and physiological considerations in scleral lens wear: Eyelids and tear film. *Cont Lens Anterior Eye.* 2021;44(5):101407.
70. Waszczykowska A, Żyro D, Jurowski P, Ochocki J. Effect of treatment with silver(I) complex of metronidazole on ocular rosacea: Design and formulation of new silver drug with potent antimicrobial activity. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2020;61:126531.
71. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, Drake L, Feinstein A, Odom R, et al. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002;46(4):584–7.

72. Willcox MDP, Argüeso P, Georgiev GA, Holopainen JM, Laurie GW, Millar TJ, et al. TFOS DEWS II Tear Film Report. *Ocul. Surf.* 2017;15(3):366–403.
73. Wladis EJ, Adam AP. Treatment of ocular rosacea. *Surv. Ophthalmol.* 2018;63(3):340–6.
74. Wladis EJ, Adam AP. Immune signaling in rosacea. *Ocul. Surf.* 2021;22:224–9.
75. Woo YR, Cho M, Ju HJ, Bae JM, Cho SH, Lee JD, et al. Ocular comorbidities in rosacea: A case-control study based on seven institutions. *J. Clin. Med.* 2021;10(13):2897.
76. Woo YR, Han YJ, Kim HS, Cho SH, Lee JD. Updates on the risk of neuropsychiatric and gastrointestinal comorbidities in rosacea and its possible relationship with the gut–brain–skin axis. *Int. J. Mol. Sci. MDPI AG*; 2020;21(22):8426.
77. Wu M, Wang X, Han J, Shao T, Wang Y. Evaluation of the ocular surface characteristics and Demodex infestation in paediatric and adult blepharokeratoconjunctivitis. *BMC Ophthalmol.* 2019;19(67).
78. Xacur-García F, Díaz-Novelo R, Herrera-David L, Moreno-Arjona P, Méndez-Domínguez N. Clinical manifestations and long-term outcomes in three ocular rosacea cases treated at a highly specialized hospital in southeast México. *Biomedica.* 2020;40(3):448–55.
79. Yalcin SO, Kaplan AT. Comparison of central corneal thickness measurements with different non-contact devices in healthy children. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 2022;40 (103045).
80. Yang F, Zheng J. Understand spiciness: mechanism of TRPV1 channel activation by capsaicin. *Protein and Cell.* 2017;8(3):169–77.
81. Yin HY, Tighe S, Tseng SC, Cheng AM. Successful management of chronic Blepharo-rosacea associated demodex by lid scrub with terpinen-4-ol. *Am. J. Ophthalmol. Case Rep.* 2021;23:101171.

82. Yin Y, Liu N, Gong L, Song N. Changes in the Meibomian Gland After Exposure to Intense Pulsed Light in Meibomian Gland Dysfunction (MGD) Patients. *Curr. Eye Res.* 2018;43(3):308–13.
83. Yoon SH, Hwang I, Lee E, Cho HJ, Ryu JH, Kim TG, et al. Antimicrobial Peptide LL-37 Drives Rosacea-Like Skin Inflammation in an NLRP3-Dependent Manner. *J. Invest. Dermatol.* 2021;141(12):2885-2894.e5.
84. Yu X, Fu Y, Lian H, Wang D, Zhang Z, Dai Q. Uneven Meibomian Gland Dropout in Patients with Meibomian Gland Dysfunction and Demodex Infestation. *J. Clin. Med.* 2022;11(17).
85. Zeng Q, Yang J, Yan G, Zhang L, Wang P, Zhang H, et al. Celastrol inhibits LL37-induced rosacea by inhibiting Ca²⁺/CaMKII-mTOR-NF-κB activation. *Biomed. Pharmacother.* 2022;153:113292.
86. Zhu M, Cheng C, Yi H, Lin L, Wu K. Quantitative Analysis of the Bacteria in Blepharitis With Demodex Infestation. *Front. Microbiol.* 2018;9(1719).