

REVISIÓN DE TEMAS

SINDROME DE CARA ROJA CAUSAS, DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO

Iván Pérez Haded¹, Juan Guillermo Chalela²

Los autores japoneses vienen hablando del síndrome de cara roja (SCR) desde 1970; en nuestro medio, sólo pocos especialistas enfocan sus pacientes con esta manifestación clínica como parte de un trastorno sindromático, con una amplia gama de entidades etiológicas.

Se define como un síndrome caracterizado por eritema facial acompañado de telangiectasias, edema difuso, con pápulas o en placas, prurito, ardor y sensación de calor. Su curso debe ser progresivo hasta instaurarse definitivamente. El tiempo que tarde en establecerse puede variar de meses hasta algunos años como en las formas de *flushing* que muy lentamente van siendo más severas (1) y, de esta manera, se puede diferenciar de las enfermedades autoinmunes en las que se espera que desde el inicio el cuadro clínico sea permanente.

Palabras claves: síndrome de cara roja, múltiples etiologías.

FISIOLOGIA

El cambio vascular es el primer paso para la producción del eritema. Desde el punto de vista anatómico, los cambios que se producen se pueden entender claramente: el plejo vascular subpapilar está de por sí propenso a la ingurgitación y a la insuficiencia, y sus pequeñas venas carecen de válvulas.

La vasodilatación continua está mediada por dos factores: el tono basal y las sustancias mediadoras externas e internas. El tono es el producto del equilibrio entre el influjo nervioso relajador y el constrictor. La cara es el área del cuerpo que posee más fibras nerviosas relajadoras que constrictoras; estas fibras relajadoras proceden del nervio trigémino y de otros nervios somáticos de la piel.

Las sustancias mediadoras vasodilatadoras pueden ser liberadas de forma anómala por las células que las producen o ser ingeridas por el paciente (por ejemplo, histamina).

En algunos casos, el síndrome de cara roja se puede acompañar de sudación debido a que las glándulas sudoríparas tienen la misma inervación autonómica que sus vasos sanguíneos. Algunos autores tratan de diferenciar así el SCR neurogénico del no neurogénico.

A pesar de que la anatomía parece ofrecer una explicación acerca de cómo se produce el SCR, la fisiología de la neuromodulación oscurece un poco el panorama. La unión neuroefectora consiste de fibras nerviosas en un pequeño plejo entre la adventicia y la túnica media de los vasos (vénulas), donde se encuentran en contacto permanente con las fibras de músculo liso de los vasos, las cuales están en contacto eléctrico permanente entre sí. Allí es donde se lleva a cabo la neuromodulación, la cual no es más que la interacción entre un modulador pre-sináptico que regula la cantidad de neurotransmisor liberado y uno post-sináptico que regula la intensidad de la acción del neurotransmisor (2).

¹ Residente IV, Dermatología Universidad El Bosque, Santa Fe de Bogotá.

² Dermatólogo, Jefe Post-grado de Dermatología Universidad El Bosque.

Correspondencia: Iván Pérez Haded FAX: 6747005 - TEL: 2534578 Bogotá.

Los neurotransmisores son neurohormonas circulantes, prostanoides o neurotransmisores liberados por nervios vecinos. Inicialmente, se pensaba que los neurotransmisores eran sólo la noradrenalina y la acetilcolina, pero desde 1960 se describieron más de 15 sustancias que pueden actuar de esta manera. En nervios simpáticos, la adrenalina y el ATP en unión con el neuropéptido Y son los más activos; en nervios parasimpáticos, el péptido intestinal vasoactivo (VIP) y la acetilcolina son los más importantes.

Los nervios sensitivos requieren de la sustancia P y del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), la sustancia vasodilatadora conocida más potente conocida, acompañados de ATP (3).

El funcionamiento adecuado de este complejo sistema requiere de un endotelio íntegro que responda al estímulo de sus receptores produciendo el factor relajador derivado del endotelio (FRDE) que, al parecer, es el óxido nítrico. De la misma manera, se debe producir un factor constrictor que contribuya a mantener el equilibrio relajación - constricción. Las células endoteliales son capaces de responder al ATP, al ADP, al ácido araquidónico, a la sustancia P, a la bradisinina, a la neurotensina, a la vasopresina, a la angiotensina II y a la trombina, produciendo vasodilatación, y vasoconstricción si son estimuladas por noradrenalina, aumento del K⁺ extracelular, hipoxia y estiramiento o presión física. El estímulo se traduce en una señal para el músculo liso, aunque existen informes de respuesta directa a los estímulos por parte del músculo liso (4-6).

CARACTERISTICAS CLINICAS SEGÚN LA ETIOLOGIA

FLUSHING COMO UNA RESPUESTA FISIOLÓGICA

Existen tres formas bien definidas: la primera es la emocional en la que el *flushing* se produce como respuesta a situaciones de estrés o trauma emocional; la segunda, por aumento de la temperatura corporal, bien sea por la temperatura del medio ambiente o por situaciones como el ejercicio, activando el mecanismo de compensación hipotalámico; y la tercera forma de *flushing*, la fisiológica, se manifiesta durante la menopausia cuando hay mayor susceptibilidad a los desencadenantes comunes, la cual puede manejarse con suplencia hormonal (7).

DROGAS

Una gran cantidad de fármacos pueden producir respuestas idiopáticas de sensibilidad y fotosensibilidad que se pueden manifestar con cara roja, pero, algunos producen este efecto con alta frecuencia en todos los pacientes, como el extenso grupo de los vasodilatadores periféricos y coronarios, donde encontramos la nitroglicerina, la prostaciclina, la nifedipina y el ácido nicotínico, y otras drogas como las tetraciclinas, las fenotiazinas, las sulfas, la quinidina, la griseofulvina y los diuréticos tiazídicos.

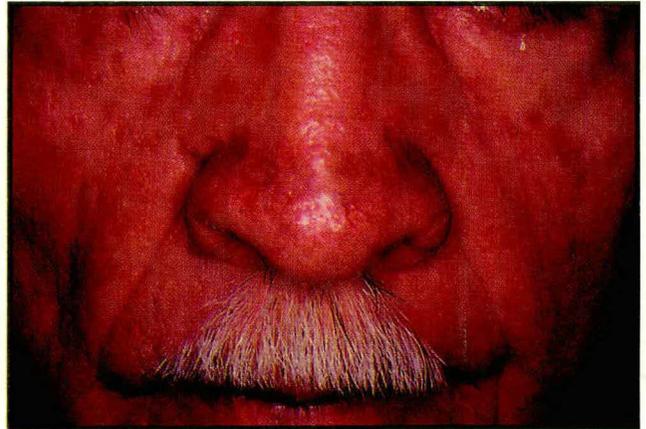
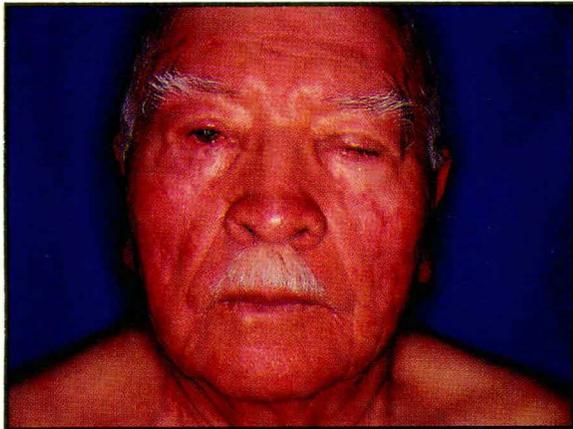
En algunos grupos étnicos (chinos y japoneses) donde hay carencia parcial o total de enzimas como la aldehído-deshidrogenasa, se produce SCR con el alcohol y sus derivados, ya sea por vía oral o parenteral, debido a que la enzima es la encargada de retirar de la circulación al acetaldehído, un metabolito de la degradación del alcohol. Este efecto se produce con mayor facilidad si concomitantemente se ingiere metronidazol o sulfonilureas, y debido a que su manejo es efectivo con anti-inflamatorios, se sugiere un posible papel de los derivados del metabolismo del ácido araquidónico.

USO CRONICO DE ESTEROIDES TOPICOS

La mayoría de los pacientes con dermatosis inflamatorias crónicas reciben corticoesteroides tópicos por períodos prolongados a pesar de los conocidos efectos secundarios de los esteroides que, de por sí, pueden producir un SCR; además, los mismos corticoides pueden desencadenar reacciones de contacto y fotocontacto que, sin importar la duración de su uso, ocasionan cara roja en los pacientes. El doctor Uehara, en Japón, examinó 135 pacientes con cara roja de su clínica de dermatitis atópica y les realizó pruebas de parche y de fotoparche, siendo positivos el 21% de los pacientes (8). Para evitar los efectos secundarios de los esteroides, se crearon los *soft steroids* o esteroides suaves, en los cuales se espera una potencia mediana - alta con efectos secundarios equivalentes a un esteroide de baja potencia; con estos, la cara roja se produce por reacciones de contacto y fotocontacto (figuras 1 y 2).

ALIMENTOS

Como reflejo del estímulo de la rama aurículo - temporal del trigémino, con algunas comidas se puede producir SCR y en estos casos se asocia a sudación. El punto de partida es el estímulo de fibras aferentes



Figuras 1 y 2: Síndrome de cara roja en paciente con dermatitis por esteroides tópicos.

colinérgicas post-ganglionares y simpáticas vasoconstrictoras que acompañan a las fibras sensitivas del trigémino. Puede ser unilateral o bilateral y algunos lo asocian con resección o trauma de las parótidas.

Es raro en niños y se han descrito formas congénitas de lo que se ha denominado el síndrome del nervio aurículo-temporal o síndrome de Frey (9).

El *Chinese food restaurant syndrome* o síndrome de comida china es una forma de SCR que se produce en personas durante o inmediatamente después de comer en estos lugares. Se produce porque en las raíces con que se hace ésta comida abunda el glutamato-monosódico con el cual algunas personas reaccionan de esta manera (10).

Los pescados y mariscos durante su fase de descomposición producen grandes cantidades de histamina y, por esto, el SCR puede ser la primera manifestación de una intoxicación alimentaria (11).

SÍNDROME CARCINOIDE

Es un tumor de células enterocromafines neuroendocrinas localizadas especialmente en el tracto gastrointestinal en el cual se produce liberación de sustancias activas a partir de estas células. Sólo se observa sintomatología en 5% de los pacientes (12).

Clínicamente, se observa un eritema brillante y violáceo con áreas pálidas y que no se limita a la cara sino que se extiende al tronco y a las extremidades; se acompaña de edema, telangiectasias, sudor y lagrimeo; los pacientes refieren ardor y prurito. Los tumores primarios más frecuentes se encuentran en íleo, ovario y testículo. Las aminas vasoactivas de

mayor producción son la histamina, la serotonina, las prostaglandinas y las taquicinas.

El diagnóstico se realiza por los niveles de ácido indolacético en orina y por las manifestaciones clínicas en donde el SCR es muy importante (13).

MASTOCITOSIS

Más que una neoplasia se puede considerar una hiperplasia que se puede malignizar y, dependiendo de la extensión del compromiso, puede producir SCR. Sus manifestaciones clínicas se pueden clasificar en cutánea localizada, cutánea con extensión a órganos internos y sistémica. En este caso, el SCR es simplemente el resultado de la degranulación de los mastocitos que se puede producir por diferentes estímulos entre los que encontramos drogas (especialmente el ácido acetilsalicílico, la morfina, la escopolamina y la codeína), el ejercicio y el estrés (14).

ROSACEA

Puede considerarse como el evento final de todos los anteriores o como una manifestación que los acompaña, como en el caso del síndrome carcinoide y de la mastocitosis.

Los estadios iniciales comprenden el *flushing* y un leve eritema que poco a poco se va estableciendo hasta hacerlo de forma definitiva; se acompaña de telangiectasias, pápulas eritematosas, pústulas, linfedema y, finalmente, granulomas. Al parecer, el linfedema, consecuencia de la cuperosis y de otros eventos vasculares no claramente identificados, es el factor común que conlleva a la mayoría de las etiologías anteriormente mencionadas a un estadio final rosaceiforme (figura 3).



Figuras 3: Síndrome de cara roja en paciente con rosacea.

HISTOPATOLOGIA

Los patrones histológicos que se observan en el SCR se pueden clasificar en cuatro grandes grupos: el rosaceiforme, el de eccema crónico, una mezcla entre los dos anteriores y un cuarto patrón granulomatoso. Los primeros tres se explican por la patología de base que condujo a la cara roja; el último se produce por una piel que ha sido un terreno de repetidos episodios de inflamación y que no puede realizar una respuesta de tipo alérgico adecuada y en donde la respuesta tardía mediada por células T está alterada; a esto se suma el uso prolongado de esteroides que en estos pacientes es una constante y que altera aún más la respuesta celular (15).

TRATAMIENTO

Si se conoce el factor primario desencadenante, el tratamiento debe encaminarse a su eliminación. Infortunadamente, cuando estos pacientes consultan al dermatólogo ya han sido tratados por otros médicos con diferentes fármacos, especialmente esteroides, lo cual dificulta la evaluación inicial.

Los autores japoneses, que son quienes más han trabajado este tema, recomiendan suspender todos los tratamientos y realizar únicamente lavados con suero fisiológico varias veces al día, durante una a dos semanas, después de lo cual se podrá evaluar al paciente con mayor objetividad para definir una conducta.

Las pruebas de parche y fotoparche pueden ser de gran ayuda cuando una causa aparente de la cara roja no se puede identificar o cuando ésta persiste a pesar de las medidas locales (16).

Los anti-inflamatorios no esteroideos pueden ser de ayuda en un intento por bloquear el ciclo del ácido araquidónico de forma sistémica, tratando también de evitar los ciclos cortos de corticoides que algunas veces son necesarios. En cuanto a los esteroides tópicos, se deben usar cuidadosamente y luego de haber realizado una aproximación diagnóstica que lo justifique.

Es importante anotar que, a pesar del papel que juegan los rayos ultravioleta en la enfermedad, el uso de protectores solares se debe retardar hasta que el episodio agudo se haya resuelto, evitando así más contactantes en una piel muy sensible.

Quedan para el futuro fármacos como el tacrolimus (17) y la ciclosporina tópica (18) que, aunque tienen expectativas prometedoras, se deben evaluar cuidadosamente teniendo en cuenta que el síndrome de cara roja es el producto de la interacción de muchas sustancias mediadoras de la inflamación, de la respuesta celular y humoral y de la vasculatura e inervación de la piel.

DISCUSION

La cara roja como un síndrome que se acompaña de prurito, ardor y otras hallazgos semiológicos constituye un motivo de consulta más frecuente de lo que se piensa y un problema de difícil enfoque y, por consiguiente, de difícil tratamiento.

Los autores japoneses concientes de este importante reto empezaron su estudio hacia 1970 tratando de agrupar las posibles causas y el enfoque de la enfermedad.

El estudio de la anatomía y de la fisiología que se ven involucradas en la enfermedad hace pensar que no se trate solamente de una respuesta a sustancias externas que han sido aplicadas a los pacientes sino de un intrincado mecanismo de

interacciones entre neurohormonas y neurotransmisores en receptores de células dérmicas y endoteliales.

El punto de partida para lograr un éxito terapéutico con estos pacientes es entender que se trata de un síndrome cuya manifestación final es lo que observamos clínicamente, pero detrás del cual puede haber diferentes causas o factores desencadenantes. Los pacientes cuando consultan al dermatólogo ya han recibido diversos fármacos que, en gran parte de los casos, sólo contribuyen a empeorar el cuadro y a enmascarar la patología subyacente.

El episodio agudo se puede tratar con baños con suero fisiológico y anti-inflamatorios no esteroideos por vía oral, en espera de una mayor claridad en los aspectos clínicos para después entrar a intervenir directamente en la patología causante.

Debido a la gran cantidad de fármacos que pueden ejercer algún efecto sobre los receptores endoteliales, el uso de medicamentos debe ser restringido y justificado especialmente para aquellos de administración sistémica.

REFERENCIAS

1. **Greaves MW, Burova EP.** Flushing: causes, investigation and clinical consequences. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1997;8:91-100.
2. **Dowd.** Raynaud's phenomenon. *Lancet* 1995;346:283-90.
3. **Gennari C, Fisher JA.** Cardiovascular action of calcitonin gene-related peptide in humans. *Calcif Tissue Int* 1985;37:581-4.
4. **Burnstock G.** Integration of factors controlling vascular tone. Overview. *Anesthesiology* 1993;79:1368-80.
5. **Parnavelas JG, Kelly W, Burnstock G.** Ultrastructural localization of coline acetyltransferase in vascular endothelial cells in rat brain. *Nature* 1985;316:724-5.
6. **Lincoln J, Loesh A, Burnstock G.** Localization of vasopressin, serotonin, and angiotensin II in endothelial cells of the renal and mesenteric arteries. *Anat Embryol* 1988;178:137-42.
7. **Mulley G, Mitchell G.** Menopausal flushing: does oestrogen therapy make sense? *Lancet* 1976;1:1397-8.
8. **Uehara M, Omoto M, Sugiura H.** Diagnosis and management of the red face syndrome. *Dermatological Therapy*, Vol.1,1996,19-23.
9. **Dizon MV, Fisher G, Jopp-McKay A, et al.** Localized facial flushing in infancy. *Arch Dermatol*, 133 Sept.1997
10. **Wilkin JK.** Does monosodium glutamate cause flushing? *J Am Acad Dermatol* 1986;15: 225-230.
11. **Kim R.** Flushing syndrome due to Mahimahi (scombroid fish) poisoning. *Arch Dermatol* 1979;115:963-965.
12. **Williams DE, Sandlen M.** The classification of carcinoid tumors. *Lancet* 1963;1:238-9.
13. **Benton H, Homan W.** Gastrointestinal carcinoids and the malignant carcinoid syndrome. *Surg Gynecol Obstet* 1981;152:268-272.
14. **Schwartz LB, Irani AA, Roller K, et al.** Quantitation of histamine tryptase and chymase in dispensed human T and TC mast cells. *J Immunol* 1987;138:2611-15.
15. **Omoto M, Sugiura H, Uehara M.** Histological features of recalcitrant erythema of the face in adult patients with atopic dermatitis. *J Dermatol* 1994;21:87-91.
16. **Sasaki K, Sugiura H, Uehara M.** Path test reactions to the acetone-soluble fraction of human dander in atopic dermatitis. *Dermatology* 1994;189:58-61.
17. **Nakagawa H, Etoh T, Ishibashi T, et al.** Tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *Lancet* 1994;344:883.
18. **Mizoguchi M, Kawaguchi K, Ohsuga Y, et al.** Cyclosporin ointment for psoriasis and atopic dermatitis. *Lancet* 1992;339:1120.