

## ESTUDIOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO

### Rosácea y *Helicobacter pylori*. Estudio de 27 casos

**Resumen.**—La rosácea es una enfermedad crónica de la piel, de etiología desconocida, que ha sido relacionado en ocasiones con alteraciones gástricas como la infección por *Helicobacter pylori*.

**Pacientes y métodos:** Hemos estudiado, en 27 pacientes diagnosticados de rosácea, la prevalencia de infección gástrica por *Helicobacter pylori* mediante serología IgG y test del aliento con C13, tratando con terapia erradicadora a los que presentaban datos de infección.

**Resultados:** De los 27 pacientes, la presencia de infección por la bacteria ha sido mayor en los que tenían lesiones papulopustulosas (94%) que en los de clínica eritematosa (60%), siendo el tratamiento más útil en aquéllos.

**Conclusiones:** La presencia de *Helicobacter pylori* en pacientes con rosácea papulopustulosa es mayor que en la población normal y el tratamiento antibiótico-antisecretor puede ser beneficioso en ellos.

**Palabras clave:** Rosácea. *Helicobacter pylori*.

RICARDO SUÁREZ FERNÁNDEZ  
SUSANA MEDINA MONTALVO  
LIDIA TRASOBARES MARUGÁN  
MERCEDES GARCÍA RODRÍGUEZ  
Dermatología. Hospital Universitario Príncipe  
de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid.

*Correspondencia:*

RICARDO SUÁREZ FERNÁNDEZ. Fuente del Berro, 22, 4.º. 28009 Madrid.

Aceptado el 11 de enero de 1999.

## INTRODUCCIÓN

La rosácea (del latín *rosacea*, color parecido al rosa), es una dermatosis inflamatoria crónica, de etiología desconocida, caracterizada por episodios de eritema, pápulas, pústulas, edemas y fimas, a nivel generalmente centrofacial.

Considerada una enfermedad multifactorial, se han implicado diferentes elementos determinantes en su desarrollo, desde una predisposición genética, un fototipo I-II, una alteración vascular de la microcirculación sanguíneo linfática facial, hasta infecciones del folículo por parásitos como el *Demodex folliculorum*, o diferentes trastornos gástricos. Ya en 1941 (1), y posteriormente en 1950 (2) y 1967 (3), se habían estudiado una serie de problemas digestivos como disfagia o variaciones anatómicas de la mucosa yeyunal en los pacientes diagnosticados de rosácea.

Con el descubrimiento en 1983 por Warren y Marshall del *Campylobacter pyloridis* (4), definitivamente llamado *Helicobacter pylori* en 1989 (5), la patogenia de las enfermedades gastroduodenales como la úlcera gástrica, experimentó un considerable cambio, descubriéndose nuevas implicaciones de esta bacteria en distintos procesos incluso extradigestivos.

En los últimos seis-siete años hemos podido encontrar diferentes artículos que intentan estudiar la conexión entre la prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* y algunas enfermedades cutáneas como la rosácea; sin embargo, mientras que algunos trabajos parecen hallar relación causal entre estos procesos (6, 7, 8), otros autores lo rechazan (9, 10).

En el presente artículo hemos estudiado la prevalencia de infección por esta bacteria, así como el éxito o el fracaso en la evolución clínica tras realizar un tratamiento erradicador, en pacientes que habían sido diagnosticados de rosácea.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Entre octubre de 1997 y marzo de 1998, se recogieron los datos de 27 pacientes consecutivos diagnosticados de rosácea, bien mediante clínica, o bien con diagnóstico clínico e histológico. Se excluyeron dos pacientes que, aunque clínicamente presentaban una rosácea, en el estudio analítico se evidenciaron

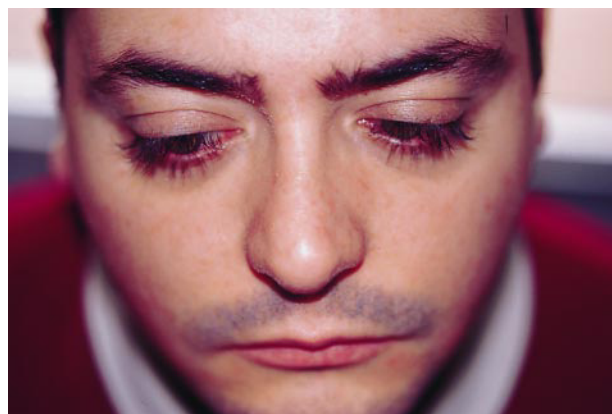


FIG. 1.—Paciente con rosácea y test de aliento positivo. Pretratamiento (izquierda). Postratamiento (derecha).

anticuerpos antinucleares positivos a título bajo. No se excluyeron pacientes que compartían clínica de rosácea junto a manifestaciones de dermatitis seborreica (tres pacientes).

Todos eran protocolizados y preguntados acerca de su posible sintomatología digestiva (pirosis, pesadez postprandial, vómitos frecuentes, antecedentes de úlcus gástrico). Según la clínica que presentaban, eran clasificados en rosácea tipo cuperosis, tipo papulopustuloso predominante, edema facial. Se les realizaba una análisis con hemograma, bioquímica elemental, anticuerpos antinucleares, y se les determinaba, mediante extracción en sangre venosa, la IgG frente a *Helicobacter pylori* (Abbott ELISA, no cuantificado). Tras permanecer un mes sin tratamiento antisecretor gástrico, y tras 12 horas de ayuno y abstinencia de tabaco, se les realizaba un test del aliento con urea marcada con C13 que era analizado en un espectrómetro de masas para estudiar la actividad ureasa (enzima del *Helicobacter pylori*) al fragmentar la molécula urea-C13 y ser expulsado como CO<sub>2</sub> en el aliento.

Tras estas determinaciones, los pacientes con datos analíticos de infección por *Helicobacter pylori*, eran tratados mediante terapias erradicadoras de comprobada eficacia con combinaciones de claritromicina 500 mg/ 12 horas, 14 días con ranitidina citrato bismuto 400 mg/ 12 horas, 14 días o con amoxicilina 1 g/ 8 horas, 14 días y omeprazol 200 mg/ 12 horas, 14 días, estudiando la mejoría clínica dermatológica de los pacientes, tanto subjetiva como objetiva, mediante la observación del número de pápulas y pústulas, el edema y el eritema. Se estableció como mejoría «buena o muy buena», la disminución evidente del número de lesiones así como del edema acompañante y como «leve» si la mejoría era sólo subjetiva por parte del paciente. En 19 pacientes realizamos un test del aliento de control después del tratamiento.

Por otra parte, y en el mismo área de influencia, a nivel de medicina primaria, se realizó un estudio de prevalencia para determinar la frecuencia de infección por *Helicobacter pylori* en población normal, mediante test del aliento con C13 y serología IgG en sangre venosa de 376 pacientes obtenidos mediante muestreo aleatorio simple en pacientes de 5 a 64 años, que acudían a consulta con cualquier mínimo tipo de sintomatología dispéptica no filiada y que no habían recibido tratamiento.

## RESULTADOS

De los 27 pacientes incluidos en el estudio prospectivo, estudiados inicialmente sin diferenciar el tipo de clínica cutánea que presentaban, se encontró una serología positiva IgG (ELISA) frente a *Helicobacter pylori* en 18 de los casos (66%), y un test del aliento positivo en 22 (81%). Los pacientes presentaban una sintomatología digestiva en 59% de los casos y tras tratamiento erradicador antibacteriano en los que mostraban datos de infección, se obtuvo una mejoría clínica buena en 12 (44%), leve en ocho (29%) y nula en siete (26%).

El estudio en la población normal de los 376 pacientes aportó unos resultados de prevalencia activa medidos por test del aliento del 67%.

Sin embargo, tras estos datos iniciales, se clasificó a los pacientes en dos grupos según la clínica dermatológica padecida: los que presentaban rosácea tipo cuperosis, más o menos telangiectásica y a veces con componente seborreico asociado: diez pacientes, y los que tenían una clínica sobre todo papulo-pustulosa con ligero edema acompañante (17 pacientes), analizándose los mismos datos anteriores.

El grupo de personas con rosácea eritematosa telangiectásica padecían menor sintomatología digestiva (20%), la serología frente a *Helicobacter pylori* era similar a la población normal (60%), así como el test del aliento que resultó positivo en el 70% de los casos. Estos siete pacientes que mostraban datos de infección bacteriana fueron tratados con el mismo régimen terapéutico pero sólo uno obtuvo mejoría leve. Los restantes tres miembros de este grupo, con clínica de rosácea cuperósica pero sin datos analíticos de infección por *Helicobacter pylori*, no fueron tratados con terapia antibiótica-antisecretora ante la difícil justificación de recomendar un tratamiento de importante costo económico sin datos de presencia del *Helicobacter pylori*.

El segundo grupo de personas lo componían los que tenían una rosácea papulopustulosa, con mayor o menor edema, y aquí los datos eran muy distintos ya que, de los 17 pacientes, 14 de ellos (82%), presentaban sintomatología digestiva, 13 (76%) tenían serología positiva, y en 16 (94%) resultaba positivo su test del aliento. Tras el tratamiento erradicador, 11 de los 17 pacientes (64%) disminuían el número de pápulas, pústulas e intensidad del edema, con tres pacientes que no mejoraban y cuatro que sólo lo hacían mínimamente. Estos siete pacientes sin mejoría fueron evaluados mediante test del aliento pos-tratamiento, y en seis de ellos aún presentaban cifras de infección. Los que habían mejorado de la sintomatología cutánea también fueron controlados con test del aliento posterior, siendo negativo en 10 de los 11.

Así pues, los pacientes con rosácea papulopustulosa presentaban mayor prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* ( $X^2$ ,  $p < 0,01$ ) (94% frente a 67% de la población normal), y mejoraban en un 60% tras el tratamiento erradicador (Fig. 1). En la rosácea eritematosa no encontramos asociación o relación entre la presencia de *Helicobacter pylori* y la clínica cutánea y, como era de esperar, no mejoraron con la terapia erradicadora. Estas cifras, aunque son estadísticamente significativas, precisan un tamaño muestral mayor y la consideración de algunas variables no controladas en el estudio, como el tipo de tratamiento elegido y la posibilidad de éxito terapéutico con los mismos fármacos en pacientes que no presenten datos de esta infección.

## DISCUSIÓN

*Helicobacter pylori* es una bacteria gramnegativa, flagelada, que desarrolla su hábitat a nivel del moco de la mucosa gástrica, sobre todo a nivel antral (11). Es una infección de distribución mundial, de alta preva-

lencia (31-70%), según la clase social, edad y condiciones sanitarias. Las tasas de prevalencia media varían desde el 60% en países desarrollados, hasta el 85% en los países subdesarrollados. La transmisión ocurre de persona a persona, vía orofecal, aunque se han atribuido contagios a la contaminación del agua, instrumentos endoscópicos... En los últimos años, se han publicado más de 7.000 trabajos sobre esta bacteria, sobre todo por su implicación en la patogenia de la úlcera gastroduodenal, donde se observa una prevalencia del 95% en los casos de úlcus duodenal, aunque, teniendo en cuenta que únicamente el 15% de los individuos que tienen infección por *Helicobacter pylori* desarrollará una úlcera, deben existir otros condicionantes en esta patología (12, 13). El diagnóstico de infección gástrica por *Helicobacter pylori* puede hacerse por métodos directos por endoscopia y toma de muestras (14), que se pueden procesar por PCR (15), o por sistemas no invasivos como la serología que detecta anticuerpos frente a la bacteria (ELISA o inmunoblot), poco útil en estudios epidemiológicos por su lenta negativización tras el tratamiento, o por test del aliento, que mide la capacidad ureasa de la bacteria, tras la administración de urea marcada con C13 (o C14), y el análisis ulterior en un espectómetro de masas.

El tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*, presenta algunas controversias, como por ejemplo, qué pacientes tratar, ya que el 60% de la población padece la colonización (16, 17). Se suelen combinar un inhibidor de la bomba de protones (omeprazol, lanzoprazol...), junto a dos antibióticos (claritromicina, amoxicilina, nitroimidazoles) de 7 a 14 días, pero debemos considerar la utilidad de otras asociaciones con ranitidina citrato bismuto, y la resistencia a metronidazol que en España llega al 30% (18). La efectividad de la combinación terapéutica debe superar el 80%.

La rosácea es una dermatosis inflamatoria crónica que típicamente afecta a la región facial, con una prevalencia en la población del 3-10%, que ha sido asociada a numerosos factores patogénicos, tanto genéticos como circulatorios, irritativos o infecciosos. La influencia del compromiso vascular está determinado en la medida en que el comienzo clínico de estos pacientes se caracteriza por episodios repetidos de sofocos con un fondo eritematoso telangiectásico residual provocado por un anormalmente enlentecido drenaje de la vena angular centrorfacial, susceptible de ser irritado por diferentes medicaciones, aeroirritantes, luz ultravioleta, temperaturas extremas. También han sido estudiados otros determinantes patogénicos como el *stress* (19), el carácter depresivo, defectos en la inmunidad celular (20), reacciones inmunes contra el colágeno o la elastina, aumento de concentración de neuropéptidos vasodilatadores como la sustancia P

(21), aunque faltaría determinar si estas modificaciones son primarias o secundarias a la ectasia linfático-vascular (22).

En los últimos años, dos elementos infecciosos han sido objeto de investigación en la rosácea; por una parte, el papel del *Demodex folliculorum* o *Demodex brevis*, huésped habitual de la piel humana, cuya relación con esta enfermedad (23, 24, 25) ha sido explicada, bien por un mecanismo de obstrucción folicular, bien por ser vector de bacterias de la superficie cutánea, o incluso primariamente al obtenerse anticuerpos contra el *Demodex*. Sin embargo, otros autores sugieren un papel simplemente oportunista donde el parásito encontraría el microambiente ideal para su proliferación (26, 27). El otro implicado en la patogenia de la rosácea en los últimos seis años ha sido la infección por *Helicobacter pylori*, aunque los datos son muy contradictorios, ya que algunas publicaciones sí parecen otorgar un papel a esta bacteria (8, 28, 38), pero otros trabajos desmienten dicha asociación (9, 10). El *Helicobacter pylori*, por otra parte, se ha relacionado, de forma poco consistente, con otros procesos dermatológicos como urticaria y dermatitis atópica (29, 30, 31).

La razón por la cual esta bacteria actuaría en la patogenia de la rosácea no está bien establecida, ya que se ha intentado atribuir a mediadores vasoactivos como ocurre en la infección por *Bacillus subtilis* que provoca una eritrosis facial aguda mediada por toxinas (32), o también podría ser inducida por la elevada gastrinemia, junto a prostaglandina E2, que se obtiene en pacientes con infección por *Helicobacter pylori*.

En la literatura reciente, se ha encontrado relación del *Helicobacter pylori* con las formas de eritrosis (8), asociación con serologías positivas frente a la bacteria sin especificar qué clínica presentaban, casos aislados de mejoría clínica tras realizar tratamiento erradicador (28), frente a otros trabajos que no encuentran diferencias significativas con la población normal (9, 10), aunque tampoco señalan el tipo de rosácea que presentaban los componentes del estudio.

En nuestro caso, aunque el número de pacientes es limitado, sí se demuestra una asociación significativa de la infección por *Helicobacter pylori* y las formas clínicas papulopustulosas, aunque la mejoría no es completa tras el tratamiento, influido quizá por una patogenia multifactorial en el desarrollo de la enfermedad.

Quedan cuestiones sin resolver o con difícil interpretación, como el papel terapéutico beneficioso de las tetraciclinas, que podría deberse a su actividad anti-*Helicobacter*, o a la capacidad de regulación inmune de estos antibióticos modificando el papel de los macrófagos y las células T en la formación de granulomas (33, 34). Otros antibióticos empleados en la ro-

sácea (claritromicina) también han demostrado su efecto inmunorregulador en el proceso inflamatorio (35, 36).

Con todo lo dicho, algunos autores han defendido una base patogénica mediante la cual, en pacientes con una determinada susceptibilidad y fototipo, una serie de factores físicos (luz, calor, estímulos gástricos...), provocarían una vasodilatación y distrofia dérmica con remanso vascular que induciría la aproximación de unas sustancias capaces de perpetuar el edema y la inflamación cerrando el círculo patogénico al empeorar la fase dérmica del proceso (37). Una teoría acertada sería aquella que cataloga a la rosácea, no como una enfermedad, sino como un modelo tipológico con una serie de estigmas cutáneos semejantes que pueden proceder de diferentes procesos etiológicos, esto es, un patrón reactivo que aparecería en pacientes predispuestos a tener rosácea, pero siendo provocado por causas parasitarias, gastrointestinales, hormonales, como ocurre en la urticaria o el eritema nudoso.

Nuestro trabajo presenta las características de 27 pacientes con rosácea, 10 con clínica eritematosa y 17 con clínica papulopustulosa. Los primeros no presentan características distintivas respecto a la población normal en cuanto a prevalencia de infección por *Helicobacter pylori*, pero el segundo grupo, mostró un 94% de positividad en la infección, cifra significativa pero con una limitación estadística como es el tamaño muestral de 17 pacientes. Sin embargo, este estudio descriptivo, con esa prevalencia y la mejora del 64% tras el tratamiento erradicador antibacteriano, estimula para seguir investigando un posible factor patogénico en estas formas clínicas de rosácea.

**Abstract.**—Rosacea is a chronic disease of the skin, of unknown etiology, that it has been related to gastric alterations as the infection by *Helicobacter pylori*.

*Patients and methods:* We have studied in 27 patients diagnosed of rosacea, the prevalence of *Helicobacter pylori* infection through serology IgG and urea breath test, and treatment necessary to those which were presenting infection data.

*Results:* Of 27 patients, the presence of *Helicobacter pylori* has been greater in those which presents papulo pustular lesions (94%), that in erithematous clinic (60%), and therapy has been useful in those patients.

*Conclusion:* The presence of *Helicobacter pylori* in a papulo pustular rosacea is greater than in normal population, and treatment can be beneficial in these cases.



Suárez Fernández R, Medina Montalvo S, Trasobares Marugan L, García Rodríguez M. Rosacea and *Helicobacter pylori*. A study of 27 cases. *Actas Dermosifiliogr*. 1999;90:162-166.

**Key words:** Rosacea. *Helicobacter pylori*.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Usher B. Gastroscopic observations in rosacea. *Arch Dermatol* 1941;44:251.
2. Conrad JR, Kenamore BB, Lonergan WM. Results of gastroscopic examinations in patients with acne rosacea. *South Med J* 1950;43:631-3.
3. Marks R, Beard RJ, Clark ML. Gastrointestinal observations in rosacea. *Lancet* 1967;1:739-43.
4. Marshall B, Warren JR. Unidentified curved bacillus on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983;1:1273-5.
5. Goodwing CS, Amstrong JA, Chilvers T y cols. Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelaeto Helicobacter pylori* gen. nov. and *Helicobacter mustelae* comb. nov. respectively. *Int J Syst Bacteriol* 1989;39:387-97.
6. Powell FC, Dawn MA, Duguid C. Positive *Helicobacter pylori* serology in rosacea patients. *Irish J Med Sci* 1992;161:75.
7. Schneider MA, Skinner RB, Rosenberg EW. Serologic determination of *Helicobacter pylori* in rosacea patients and controls. *Clin Res* 1992;40:831.
8. Rebora A, Drago F, Piccolo A. *Helicobacter pylori* in patients with rosacea. *Am J Gastroenterol* 1994;89:1603-4.
9. Sharma V, Lynn A, Kaminski M y cols. A study of the prevalence of *Helicobacter pylori* infection and other markers of upper gastrointestinal tract disease in patients with rosacea. *Am J Gastroenterol* 1998;93:220-2.
10. Jones M. *Helicobacter pylori* in rosacea. Lack of association. *Arch Dermatol* 1998;134:511.
11. Muñoz J, Iglesias H, Fidalgo L. *Helicobacter pylori* y patología gastroduodenal: patogenia, diagnóstico y pautas terapéuticas. *Aten Primar* 1997;19:377-82.
12. Damianos A, McGarrity T. Treatment strategies for *Helicobacter pylori* infection. *Am Fam Phy* 1997;55:2765-73.
13. Parsonnet J, Hausen S, Rodríguez L, Gell AB, Waruke RA, Jellum E. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Eng J Med* 1994;330:1267-71.
14. Gisbert JP, Boixeda D, Redondo C, Álvarez I, Jiménez I, Pérez J, Pajares JM. Prueba del aliento para el diagnóstico por *Helicobacter pylori*: concordancia con los métodos histológicos y correlación con las lesiones de la mucosa gástrica. *Rev Esp Enf Digest* 1996;88:259-64.
15. Rollán A, Giancaspero R, Arrese M, Figueroa C. Accuracy of invasive and non invasive test to diagnose *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1268-73.
16. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht consensus report. *Gut* 1997;41:8-13.
17. López Brea M, Domingo D, Sánchez I, Alarcón T. Tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. *Rev Esp Quimioterap* 1997;10:123-30.
18. López Brea M. Evolution of resistance to metronidazole and clarithromycin in *Helicobacter pylori* clinical isolates from Spain. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:279-81.
19. Wilkin JK. Rosacea. Pathophysiology and treatment. *Arch Dermatol* 1994;130:359-62.
20. Manna VK, Marks P, Holt PJA. Involvement of the immune mechanism in the pathogenesis of rosacea. *Br J Dermatol* 1982;107:203-8.
21. Kürkcüoğlu N, Alaybeyi F. Substance P immunoreactivity in rosacea. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:725-8.
22. Rebora A. Rosacea. *J Invest Dermatol* 1987;88:56s-60s.
23. Sibenge S, Gawkrödger D. Rosacea: a study of clinical patterns, blood flow and the role of *Demodex folliculorum*. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:590-3.
24. Tilles G. Actualités sur la rosacée. *Bull Estheq Dermatol* 1995;3:451-8.
25. Ruffi T, Mumcough Y. The hair follicle mites *Demodex folliculorum* and *Demodex brevis*. *Dermatológica* 1981;162:1-11.
26. Forton F, Sey B. Density of *Demodex folliculorum* in rosacea: a case-control study. *Br J Dermatol* 1993;128:650-9.
27. Redondo Mateo J. Demodex-attributed rosacea-like lesions in AIDS. *Acta Derm Venereol* 1993;73:437.
28. Kolibasova K, Tohtova I, Fito V. Eradication of *Helicobacter pylori* as the only successful treatment in rosacea. *Arch Dermatol* 1996;132:1393.
29. Rebora A, Drago F, Piccolo A. May *Helicobacter pylori* be important for dermatologists. *Dermatology* 1995;191:6-8.
30. Forarosi O. Connection between *Helicobacter pylori* infection and chronic gastrointestinal urticaria. *Orv Hetil* 1996;137:1969-72.
31. Kubota T, Nasu M. Atopic dermatitis successfully treated by eradication of *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol* 1996;31:77-82.
32. Noah ND. Food poisoning. *Br Med J* 1985;291:879-83.
33. Dijkmans BA, Breedveld FC. The influence of tetracyclines of T cell activation. *Clin Exp Immunol* 1995;102:635-41.
34. Webs A. Inhibition of a model of *in vitro* granuloma formation by tetracyclines and ciprofloxacin. Involvement of protein kinasa. *C Arch Dermatol* 1994;130:748-52.
35. Mori C. Modulatory effect of antibiotics on cytokine production by human monocytes *in vitro*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1366-70.
36. Xu G, Takahara J. Effect of macrolide antibiotics on macrophage functions. *Microbiol Immunol* 1996;40:473-9.
37. Fonseca Capdevilla E. Acné rosácea. *Monogr Dermatol* 1990;3:96-102.
38. Parish LC, Witowski A. Acne rosacea and *Helicobacter pylori* betrothed. *Int J Dermatol* 1995;34:237-8.