

# Efecto del tratamiento erradicador frente a *Helicobacter pylori* en la rosácea

D. Boixeda de Miquel, M. Vázquez Romero, E. Vázquez Sequeiros, J. R. Foruny Olcina, P. Boixeda de Miquel<sup>1</sup>, A. López San Román, S. Alemán Villanueva y C. Martín de Argila de Prados

*Servicios de Gastroenterología y <sup>1</sup>Dermatología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid*

## RESUMEN

**Objetivo:** la relación causal entre la rosácea y la infección por *Helicobacter pylori* es discutida. Se propuso valorar la evolución de los síntomas cutáneos de la rosácea tras la erradicación de la infección.

**Pacientes y métodos:** se estudió prospectivamente a 44 pacientes diagnosticados de rosácea. Se determinó la infección por *Helicobacter pylori* y se administró terapia erradicadora a los pacientes infectados. Se siguió durante 16,8 ( $\pm 17,8$ ) meses la evolución de los síntomas dermatológicos del subgrupo de 29 pacientes infectados en los que se había conseguido la erradicación. La edad media fue 50,6 ( $\pm 14,1$ ) años, siendo 22 mujeres (75,9%) y 7 varones (24,1%). Se valoró la respuesta clínica en función del sexo y del subtipo clínico de rosácea.

**Resultados:** se observó mejoría completa en 10 pacientes (34,5%; IC95%: 18,6-54,3%), mejoría importante en 9 (31,1%; IC95%: 16,5-51%), mejoría escasa en 5 (17,2%; IC95%: 6,5-36,4%) y ausencia de mejoría en 5 casos (17,2%; IC95%: 6,5-36,4%). No se observaron diferencias significativas en función del sexo. Con respecto al subtipo de rosácea experimentaron buena respuesta el 83,3% (IC95%: 64,1-93,8%) de las rosáceas pápulo-pustulosas frente al 36,5% (IC95%: 20-56,1%) de las rosáceas de predominio eritematoso,  $p = 0,02$ .

**Conclusiones:** con estos datos se sigue apoyando la relación *Helicobacter pylori*-rosácea y se debería investigar la infección en los pacientes con esta enfermedad, ya que un porcentaje apreciable de pacientes diagnosticados de rosácea e infectados con *Helicobacter pylori* pueden beneficiarse de la terapia erradicadora de la infección, sobre todo en el subtipo pápulo-pustuloso.

**Palabras clave:** Acné rosácea. Terapia erradicadora. *Helicobacter pylori*.

## INTRODUCCIÓN

Desde la detección de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) en 1983 (1), se ha avanzado rápidamente en su investigación, habiéndose demostrado su papel patogénico en varias patologías gastroduodenales. Asimismo se ha especulado con la relación de esta infección con determinados procesos extradigestivos, como la urticaria crónica, la rosácea, el síndrome de Sjögren, la púrpura de Schönlein-Henoch o la cardiopatía isquémica, entre otros.

La rosácea es una dermatosis inflamatoria crónica y recurrente, caracterizada por la presencia persistente o transitoria de eritema centrofacial, vasos sanguíneos visibles (telangiectasias) y a menudo pápulas y pústulas, pudiendo desarrollarse finalmente tuberosidades cutáneas (fimas). La afectación cutánea predomina en la región centrofacial y muchos pacientes sienten que la enfermedad afecta a su vida profesional y social (2,3). Es más prevalente en las mujeres, pero los varones desarrollan los casos más graves (4). El principal síntoma es la presencia durante al menos tres meses de eritema centrofacial, por lo que algún autor ha propuesto que la presencia de eritema es un criterio suficiente para el diagnóstico (3). Además puede aparecer afectación cutánea periocular, sensación de quemazón, edema, placas, sequedad, manifestaciones oculares y localizaciones periféricas.

Existen distintos subtipos clínicos de rosácea. En la forma eritematotelangiectásica, el enrojecimiento facial suele durar más de 10 minutos, a diferencia del enrojecimiento fisiológico, que tiene menor duración. La porción central de la cara es la más afectada, pero el enrojecimiento puede incluir también las zonas periféricas de la región facial, cuello, orejas o la porción superior del tórax (5). Estos episodios pueden ser espontáneos o desencadenarse por estrés emocional, bebidas calientes (6), ingesta de alcohol (7), especias (8), ejercicio, tiempo frío o caliente y baños con agua caliente (3). Puede haber sensación de quemazón o picor, pero no sudoración ni palpitations. La forma pápulo-pustulosa o "rosácea clásica" es un cuadro inflamatorio persistente o episódico en la región centrofacial caracterizado por pequeñas pápulas que pueden evolucionar a pústulas, acompañado de edema. La piel periocular está generalmente afectada. Existe historia previa de enrojecimiento facial pero menos intenso que en los pacientes con la forma eritematotelangiectásica. La mayoría son mujeres de edad media (9) y el desencadenamiento por estímulos externos es menos frecuente (10). En la rosácea fimatosa, aparecen engrosamientos marcados de la piel y nodularidades superficiales en la nariz (rinofima), una o ambas orejas (otofima), mentón (gnatofima), frente (metofima) o párpados (blefarofima) (11). En la rosácea ocular, las manifestaciones oculares más frecuentes son la blefaritis y la conjuntivitis. La iri-

Este trabajo está apoyado en parte por el Instituto de Salud Carlos III (C03/02 y proyecto n° CM0300045).

tis, escleritis y queratitis son las complicaciones más severas (12,13). La afectación ocular puede preceder varios años a las manifestaciones cutáneas (14).

La etiología de la rosácea es desconocida. En los últimos años, varios artículos han propuesto una posible relación causal entre *H. pylori* y la rosácea, al haberse demostrado una prevalencia más elevada de la infección en esta entidad que en la población general (15), además de haberse descrito mejoría sintomática tras la erradicación del microorganismo (16).

Presentamos los resultados de un estudio con 44 pacientes diagnosticados de rosácea, en los que se determinó la prevalencia de la infección por *H. pylori* y se evaluó la evolución a largo plazo de la clínica dermatológica tras la erradicación de la infección.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Entre marzo de 1996 y diciembre de 2001 se estudiaron prospectivamente en la consulta externa del Servicio de Gastroenterología 44 pacientes remitidos por el Servicio de Dermatología con el diagnóstico clínico de rosácea, independientemente de que presentaran síntomas gastrointestinales asociados o no. Previamente a su remisión a nuestra consulta el único tratamiento utilizado para la rosácea fueron los antihistamínicos orales, por lo que no se trataba de pacientes multitratados o refractarios a otros tratamientos previos.

A todos los pacientes se les realizó una historia clínica y una exploración física completas, tras lo cual se les propuso la participación voluntaria en el estudio que siguió las directrices éticas de la Declaración de Helsinki. A todos los que aceptaron participar se les solicitó un test del aliento con urea marcada con carbono 13 ( $C^{13}$ ), considerándose positivos valores superiores a 5 unidades delta. Asimismo se realizó una serología para *H. pylori* (anticuerpos tipo IgG por técnica de ELISA), considerándose positivos valores superiores a 15 U. Además se les propuso la realización de una endoscopia oral con toma de biopsias previo consentimiento informado. Dichas biopsias fueron procesadas para estudio histológico (mediante hematoxilina-eosina y Giemsa) y para cultivo microbiológico (incubación durante 7 días en condiciones de microaerofilia). En una segunda visita, aquellos pacientes infectados por *H. pylori* fueron tratados con terapia erradicadora aunque no presentaran síntomas gastrointestinales.

Se consideró infectado al paciente con al menos dos pruebas diagnósticas (test del aliento, serología, cultivo o histología) positivas, mientras que se consideró no infectado cuando todas las pruebas diagnósticas fueron negativas.

La terapia consistió en un inhibidor de la bomba de protones (omeprazol, 20 mg o pantoprazol, 40 mg) asociado a claritromicina (500 mg) y amoxicilina (1 gramo) administrados por vía oral cada 12 horas, durante una semana.

Dada la alta seguridad que ofrece el test del aliento para la comprobación de la erradicación de *H. pylori* (17), se realizó un nuevo test a los 2 meses de finalizado el tratamiento. Cuando el test del aliento persistía positivo, se administró una segunda pauta erradicadora (cuádruple terapia), que consistió en la asociación de pantoprazol (40 mg cada 12 horas) con tetraciclinas (500 mg cada 6 horas), metronidazol (500 mg cada 8 horas) y subcitrate de bismuto (120 mg cada 6 horas) durante un periodo de 10 días, comprobándose la erradicación a los 2 meses de finalizado el tratamiento.

Los pacientes fueron seguidos clínicamente realizándose el test del aliento con  $C^{13}$  en los sucesivos controles.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 10.0, empleándose el análisis descriptivo de las variables continuas (media, desviación estándar y rango) y discretas (porcentaje e intervalo de confianza al 95%). Los tests estadísticos utilizados fueron T-test, test de Levene para homogeneidad de varianzas y test exacto de Fisher.

La edad media de los pacientes fue 50,4 ( $\pm$  14,6) años, con rango entre 24-78 años, de los cuales 34 eran mujeres (77,3%) y 10 varones (22,7%).

No existía antecedente de patología digestiva en el 90,9% de los casos, mientras que 1 paciente había sido diagnosticado previamente de úlcera gástrica (2,3%) y otros 3 casos de úlcera duodenal (6,8%), 2 de ellos complicada con hemorragia digestiva.

En el momento de la primera visita, 17 pacientes estaban asintomáticos desde el punto de vista digestivo (38,6%), mientras que 23 presentaban dolor epigástrico y/o ardor (52,3%) y 4 presentaban náuseas y/o vómitos (9,1%).

En cuanto al subtipo de rosácea, 17 pacientes (38,6%) fueron clasificados como rosácea de predominio eritematoso y 27 (61,4%) presentaban una rosácea de predominio pápulo-pustuloso.

Se realizó endoscopia oral en 37 pacientes, mientras que en los otros 7 no se pudo realizar por negativa de los mismos (Tabla I).

**Tabla I. Hallazgos presentes en la endoscopia oral**

Diagnóstico endoscópico	n (%)
Úlcera duodenal	2 (5,4%)
Duodenitis erosiva	2 (5,4%)
Gastritis crónica	7 (18,9%)
LAMG*	1 (2,7%)
Normal	25 (67,6%)
<i>Total</i>	<i>37 (100%)</i>

\*LAMG: lesiones agudas de la mucosa gástrica.

## RESULTADOS

La infección por *H. pylori* fue positiva en 37 de los 44 pacientes (84,1%), mientras que en 7 no se detectó la in-

fección (15,9%). A los 37 pacientes infectados se les propuso un tratamiento erradicador, que aceptaron 35 de ellos. En 25 casos la erradicación se logró con la primera pauta (71,4%), mientras que en 8 fue precisa la segunda (22,9%) y en 2 (5,7%) no se logró la erradicación tras las dos pautas. Por tanto, se consiguió la erradicación en 33 pacientes, mientras que el resto (pacientes no infectados, no tratados o con ausencia de erradicación) volvieron al Servicio de Dermatología donde fueron tratados con diversas terapias (antihistamínicos, antibioterapia oral y/o tópica, laserterapia u otras) según cada caso individual y que, por tanto, no podemos considerar para ninguna comparación al no seguir una pauta única y protocolizada de tratamiento.

De los 33 pacientes en los que se logró la erradicación de *H. pylori*, se realizó un seguimiento correcto en 29 pacientes, mientras que 4 se perdieron por abandono voluntario en 1 caso que no volvió a las revisiones y que no fue posible localizar y por traslado de domicilio y pérdida de posibilidad de contacto en otros 3 casos. Dado el desconocimiento de la evolución clínica de estos 4 pacientes, finalmente no fueron evaluados como "intención de tratar" y se excluyeron del análisis final. El seguimiento medio de los 29 casos finalmente evaluados fue de 16,8 ( $\pm$  17,8) meses y durante este periodo dichos pacientes no fueron tratados con antibioterapia oral y/o tópica, laserterapia o algún otro tipo de terapia, salvo medidas generales básicas de tipo alimentario, hidratación o, eventualmente, antihistamínicos.

Las características de este grupo de 29 pacientes fueron similares a las del grupo general inicial. La edad media fue 50,6 ( $\pm$  14,1) años, con rango entre 24-78 años, siendo 22 mujeres (75,9%) y 7 varones (24,1%). En este grupo analizado, 11 pacientes (37,9%) presentaban rosácea de tipo eritematoso y 18 (62,1%) presentaban rosácea de tipo pápulo-pustuloso.

Se siguió la evolución clínica de las lesiones dermatológicas, para lo que se valoró tanto la exploración física como la percepción subjetiva del paciente. Se consideró prudente esperar como mínimo tres meses tras el tratamiento erradicador para valorar dicha respuesta dermatológica. En 10 pacientes (34,5%; IC95%: 18,6-54,3%) desaparecieron totalmente los síntomas y signos de la rosácea, con un seguimiento de 26,5 ( $\pm$  20,2) meses. En 9 pacientes (31,1%; IC95%: 16-51%) se obtuvo una mejoría importante de los síntomas tanto en su frecuencia como en la intensidad de los mismos, con un seguimiento de 8,2 ( $\pm$  6,4) meses. En 5 pacientes (17,2%; IC95%: 6,5-36,4%) se obtuvo una mejoría escasa, si bien los brotes posteriores fueron menos frecuentes, con un seguimiento de 11,5 ( $\pm$  6,6) meses. Finalmente otros 5 pacientes (17,2%; IC95%: 6,5-36,4%) no mostraron ninguna mejoría de las lesiones cutáneas, con un seguimiento de 15,6 ( $\pm$  24,8) meses. En conclusión, 19 pacientes presentaron "buena respuesta dermatológica" (mejoría total o importante de los síntomas) frente a 10 pacientes que tuvieron una "mala respuesta dermatológica" (mejoría escasa o no mejoría).

No hubo diferencias estadísticas en la mejoría clínica ("buena respuesta/mala respuesta") de las lesiones dermatológicas en función del sexo: varones (3/7 = 42,9%; IC95%: 25,3-62,2%)/mujeres (16/22 = 72,7%; IC95%: 52,8-86,7%) ( $p = 0,19$ ). Por otro lado, sí que se detectaron diferencias significativas en la evolución clínica en función del tipo de rosácea (Tabla II), ya que tuvieron una buena respuesta 15 de los 18 pacientes con rosácea de tipo pápulo-pustuloso (83,3%; IC95%: 64,1-93,8%) frente a 4 de los 11 pacientes con rosácea de tipo eritematoso (36,4%; IC95%: 20-56,1%),  $p = 0,02$ .

**Tabla II. Respuesta dermatológica tras la erradicación en función del subtipo de rosácea**

Tipo de rosácea	Buena respuesta	
	Casos	Porcentaje
Pápulo-pustulosa	15/18	83,3% (CI95%: 64,1-93,8%)
Eritematosa	4/11	36,4% (CI95%: 20-56,1%)

$p = 0,02$ .

## DISCUSIÓN

La causa de la rosácea se desconoce, habiéndose propuesto varios mecanismos etiológicos como degeneración de la matriz dérmica, causas vasculares, agentes químicos ingeridos o causas infecciosas (3). Entre estas últimas, se ha propuesto la infección por *Demodex folliculorum* (18), bacteria común en la piel normal, ya que se localiza preferentemente en las áreas afectadas por la rosácea (3), y que en estos pacientes se ha detectado una respuesta inmunológica frente al *Demodex* (19,20). No obstante, la prevalencia del microorganismo en adultos sanos llega al 100%, por lo que la simple asociación no es prueba de su relación etiopatogénica (21,22).

El interés por la posible relación de la rosácea con *H. pylori* se debe a la frecuente y conocida asociación de la rosácea con algunas enfermedades digestivas, como la gastritis, la hipoclorhidria o diversas anomalías de la mucosa yeyunal (23). También se han asociado síntomas como dispepsia, estreñimiento, diarrea o molestias abdominales. Además suele presentar ritmo estacional semejante al de la úlcera péptica (4), y asimismo se conoce desde hace tiempo que algunos antibióticos utilizados en la erradicación, como la claritromicina o el metronidazol (24), pueden por sí solos tener cierta utilidad en el manejo de algunos pacientes con rosácea. En 1994, Rebora y cols. (25) asociaron la infección por *H. pylori* con la rosácea. Desde entonces varios estudios han encontrado una alta prevalencia de la infección en estos pacientes (15, 26-28), incluso al comparar con grupos controlados de pacientes de la misma edad y sexo (29), aunque otros autores no han encontrado una mayor prevalencia de la infección (4,30-34).

En el presente estudio, la prevalencia de la infección fue del 84,1% (37/44 pacientes), muy superior ( $p < 0,01$ ) a la de la población general sana de Madrid, situada en torno al 53%, según Martín de Argila y cols. (35), estudio que se realizó mediante serología. Además, un 61,4% de los pacientes presentaban sintomatología digestiva en el momento de la primera visita confirmando la asociación entre rosácea y síntomas digestivos. Sharma y cols. (32) compararon un grupo de 45 pacientes con rosácea con un grupo control, encontrando que el 66,7% de los pacientes presentaban sintomatología digestiva, cifra muy similar a nuestro grupo. No obstante, la prevalencia de la infección en este estudio fue tan sólo un 26,7%, si bien esta se estableció mediante serología mientras que en nuestro grupo la infección se confirmó al menos por dos pruebas diagnósticas positivas.

También se ha publicado que la erradicación de *H. pylori* mejora la sintomatología de la rosácea o incluso hace desaparecer las lesiones cutáneas (3,4), mientras que otros autores no han encontrado dicha mejoría (34).

En nuestro estudio el 34,5% presentó una mejoría total de las lesiones cutáneas, mientras que tan sólo un 17,2% no tuvo ninguna mejoría. Esta mejoría total o, al menos, importante fue significativamente más elevada en el grupo con rosácea pápulo-pustulosa (83,3%) que en la forma eritematosa (36,4%). Pocos estudios han diferenciado entre formas de presentación de la rosácea. En 1999, Son y cols. (33) no encontraron diferencias en la evolución de la rosácea tras la erradicación en función de la forma de presentación clínica. Por el contrario, Suárez y cols. (36) en 1999 demostraron una mejoría en la sintomatología cutánea del 64% de las rosáceas pápulo-pustulosas y tan sólo del 14,3% de las formas eritematosas, diferencia parecida a nuestros resultados. Esta diferencia en la evolución clínica de los distintos tipos de rosácea podría explicar los resultados discre-

pantes de los distintos trabajos que no han tenido en cuenta el subtipo de rosácea. En relación con esto, Díaz y cols. (37), sugieren recientemente que la severidad de la rosácea pudiera estar estrechamente relacionada con la infección por la bacteria. Esto podría justificar nuestros resultados que indican una mayor utilidad de la erradicación en las rosáceas pápulo-pustulosas, frecuentemente las más severas.

En otro trabajo realizado por Utas y cols. (4), aunque no existía diferencia en la prevalencia de la infección por *H. pylori* con el grupo control, sí se obtuvo una mejoría clínica significativa en los pacientes con rosácea, aunque lamentablemente no se diferenciaron las formas de presentación. Por su parte, Bamford y cols. (38), realizaron un estudio doble ciego, dividiendo a los pacientes en dos tratamientos (erradicador y placebo), encontrando una mejoría significativa del eritema en los pacientes erradicados frente al grupo control y una disminución en las pápulas y pústulas en ambos grupos.

Nuestros resultados apoyan una relación causal entre *H. pylori* y la rosácea, en especial con la forma pápulo-pustulosa, por lo que según estos datos sería interesante determinar la infección en estos pacientes y valorar la posibilidad de la erradicación, que podría ser beneficiosa en un porcentaje apreciable de pacientes. Hasta el momento, según las conferencias de consenso más recientes (39), no existe suficiente evidencia para recomendar la erradicación de la infección en los pacientes con rosácea. No obstante, creemos que es obligado seguir investigando en esta línea ya que para confirmar nuestros datos serían necesarios estudios amplios, multicéntricos y controlados comparando la eficacia de la erradicación en función del tipo de rosácea y en los que se tenga en cuenta el tipo de cepa infectante, ya que algún trabajo ha descrito una mayor prevalencia de las cepas CagA positivas en los pacientes con rosácea (3).