



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA 11212
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION



CIUDAD DE MEXICO

SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA
UNIDAD DEPARTAMENTAL DE ENSEÑANZA DE POSGRADO
CENTRO DERMATOLOGICO "DR. LADISLAO DE LA PASCUA"

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN
DERMATOLOGIA

DETECCIÓN DE ANTICUERPOS CONTRA *Helicobacter pylori*
Y POSITIVIDAD A LA PRUEBA DEL ALIENTO EN
PACIENTES CON ROSÁCEA

TRABAJO DE INVESTIGACION
CLINICO

PRESENTADO POR: DRA. SILVIA MARISOL VARGAS LEMUS
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA

DIRECTORA: DRA. OBDULIA RODRÍGUEZ R.

DIRECTORA DE TESIS: DRA. MYRNA DEL C. RODRÍGUEZ ÁCAR

MEXICO

2004

332269



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

**Detección de Anticuerpos y Positividad a la Prueba del
Aliento para *Helicobacter pylori* en Pacientes con
Rosácea estudiados en el Centro Dermatológico
“Dr. Ladislao de la Pascua”**

Dra. Silvia Marisol Vargas Lemus



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

Vo. Bo.

**Dra. Obdulia Rodríguez R.
Profesora Titular del Curso de Especialización
en Dermatología**

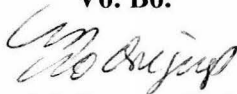


Vo. Bo.

**Dr. Roberto Sánchez Ramírez
Director de Enseñanza e Investigación**

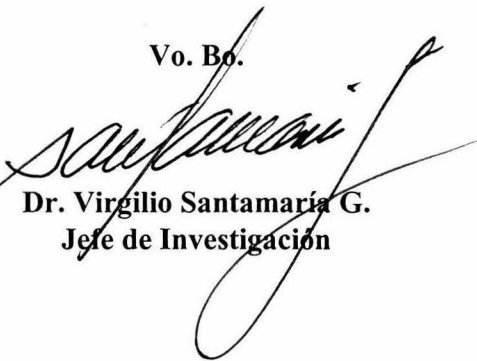
DIRECCION DE EDUCACION
E INVESTIGACION
SECRETARIA DE
SAÚDE DEL DISTRITO FEDERAL

Vo. Bo.



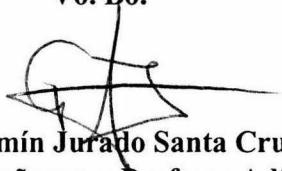
Dra. Myrna del Carmen Rodríguez Acar
Médico adscrito al CDP

Vo. Bo.



Dr. Virgilio Santamaria G.
Jefe de Investigación

Vo. Bo.



Dr. Fermín Jurado Santa Cruz
Jefe de Enseñanza y Profesor Adjunto

DEDICATORIAS

- **A Dios**

Por amarme, darme la vida y ser mi guía.

- **A Mary**

Mi gran amiga por siempre,

Mi adorable mamá,

Por haberme dado la vida,

Por su gran amor, por depositar en mí su confianza y paciencia

Por sus sacrificios y su apoyo incondicional.

- **A Margarita y Virginia**

Por la gracia de su presencia,

Por ayudarme a cumplir mis metas,

Por ser mis grandes amigas.

- **A mi abuelito Luis**

Por su compañía y fortaleza

Por ser mi guía

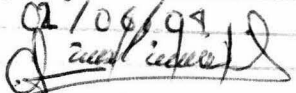
Por ayudarme a escalar la montaña de la vida.

- **A mis familiares y amigos**

Por la gracia de su sonrisa y afecto.

- **Muchas gracias**

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de este trabajo recensional.

Silvia Mansel
Vargas Lemos
02/06/99


AGRADECIMIENTOS

- **A la Institución**
- **A los médicos del Centro Dermatológico**
- **A mis compañeros**
- Por compartir sus experiencias y conocimiento profesional.

- **A los pacientes**
- Por confiar en los médicos
- Por ayudarnos a aprender y a crecer en el aspecto médico y espiritual.

- **A la Dra. Myrna Rodríguez Ácar**
- Por su enseñanza y su apoyo para la realización de este proyecto de investigación.

- **Al Dr. Oscar Orihuela Rodríguez**
- Por su apoyo incondicional y sus valiosos consejos.
- Por su ejemplo y su amistad.

- **A la Dra. Margarita Carmolinga y al Dr. Francisco Torres**
- Por su confianza y el apoyo brindado en este proyecto.

- **Muchas gracias**

INDICE

Rosácea y *Helicobacter pylori*

Marco teórico.....	4
Definición de rosácea.....	5
Sinonimia.....	5
Historia.....	6
Epidemiología.....	7
Clasificación.....	8
Etiopatogenia.....	10
Factores predisponentes.....	13
Participación del <i>Helicobacter pylori</i> en la rosácea.....	14
Epidemiología del <i>Helicobacter pylori</i>	19
Pruebas diagnósticas en la detección del <i>Helicobacter pylori</i> en el humano.....	21
Estudios relacionados a <i>Helicobacter pylori</i> y rosácea.....	22
Manifestaciones clínicas de la rosácea.....	27
Diagnóstico de rosácea.....	29
Diagnóstico diferencial.....	31
Histopatología.....	32
Tratamiento	32

PROTOCOLO DE ESTUDIO

Planteamiento del problema.....	41
Hipótesis de trabajo.....	41
Justificación.....	42
Objetivos.....	43
Variables del estudio.....	44
Material y métodos.....	44
Diseño del estudio.....	44
Población de estudio.....	45
Descripción del estudio.....	46
Método de toma de muestras, procesamiento e interpretación.....	48
Análisis estadístico.....	50
Resultados.....	51
Discusión.....	63
Conclusión.....	66
Comentario.....	67
Anexo 1.....	68
Anexo 2.....	69
Referencias bibliográficas.....	70

**DETECCION DE ANTICUERPOS CONTRA
Helicobacter pylori Y POSITIVIDAD A LA
PRUEBA DEL ALIENTO CON CARBONO
13 EN PACIENTES CON ROSACEA
Estudiados en el Centro Dermatológico
“Dr. Ladislao de la Pascua”**

MARCO TEORICO

ROSACEA

DEFINICIÓN

La rosácea es una dermatosis inflamatoria crónica de origen desconocido, localizada a la cara, generalmente en la región centrofacial, que puede acompañarse de afección ocular. Se caracteriza clínicamente por episodios de rubor, eritema, telangiectasias, pápulas, pústulas y en algunos casos rinofima. Estos signos se presentan de manera aislada o pueden coexistir. Cursa con remisiones y exacerbaciones.^{1,2,3.}

SINONIMIA

Se le ha llamado cuperosis, eritrosis facial de *Jacquet*, acné rosácea, rosácea guttata, rinofima, rosácea hiperplásica, *brandy nose*, entre otros y de acuerdo a la lesión clínica predominante, sin embargo, actualmente se prefiere utilizar el nombre del subtipo según la clasificación actual.⁴

HISTORIA

La rosácea se conoce desde la antigüedad, las primeras descripciones las realizó Nicolo Falcucci en el año 1412 d.C., en su libro llamado los "Sermones Medicinales".

Arlt en 1864 señaló por primera vez a la conjuntivitis y a la queratoconjuntivitis como posibles complicaciones de la rosácea.⁵

Louis A. Duhring's, en 1883 menciona en sus textos que "las causas de la rosácea son de una naturaleza diversa, pues aunque se presenta en ambos

sexos, el origen puede ser diferente en ambos". Asoció la rosácea con irregularidades menstruales, seborrea, dispepsia, exposición al frío y con las bebidas alcohólicas. También Crocker en 1888 observó exacerbación de la rosácea con situaciones emocionales, algunas veces con la ingesta de café o té, y en muchas ocasiones con el vino.⁴

En 1920 Ryle y Barber asociaron trastornos del tracto gastrointestinal como la aclorhidria e hipoclorhidria con la rosácea. En el mismo año se eliminó el término acné, manteniendo sólo el nombre de rosácea. Marks y colaboradores en 1967 no encontraron esta relación.⁶

Es muy interesante mencionar que desde 1948, Desaux consideró la posibilidad de que la rosácea fuera la manifestación cutánea de una respuesta alérgica bacteriana a microorganismos saprofitos.

Aron-Brunetiere utilizó el cloramfenicol en el tratamiento de la rosácea, obteniendo buenos resultados.⁴

En 1966 Sneddon utilizó a la tetraciclina en el tratamiento de la rosácea papulopustular con buena respuesta, con lo que se demostró su efectividad. Por otro lado, en 1975 Knight publicó la respuesta favorable del 97% de una serie de 70 pacientes con rosácea tratados con tetraciclinas por vía oral por 6 meses.

En los últimos años se han publicado diversos estudios principalmente en población blanca en busca de una asociación con el *Helicobacter pylori* a los cuales nos referiremos al comentar sobre este agente y la rosácea.

EPIDEMIOLOGIA

Es un padecimiento común, que como muchas dermatosis afecta la esfera biopsicosocial de los pacientes y los conduce a una calidad de vida deficiente principalmente en los 2 últimos aspectos de esta esfera.

Predomina en la raza blanca, principalmente en países con población con fototipo cutáneo I y II, aunque también se ha diagnosticado en asiáticos y afroamericanos. En algunos estudios se ha encontrado que la relación mujer-hombre es de 3-5:1 y en otros no existe diferencia significativa en cuanto al sexo; cabe mencionar que en la adolescencia predomina en hombres y en la edad adulta en las mujeres. Si bien la rosácea puede ocurrir a cualquier edad, es más frecuente su inicio después de los 30 años de edad, con predominio entre los 40 y 50 años.^{2,3,4} Su frecuencia varía entre 0.1% a 1% de la consulta dermatológica; en otros reportes estas cifras aumentan hasta 3 ó 10%. El Dr. Ruiz Maldonado en un estudio realizado en población mexicana informa que la frecuencia de la rosácea en la consulta dermatológica hospitalaria es del 0.3 al 0.5%. En el Centro Dermatológico "Dr. Ladislao de la Pascua" la frecuencia varía de un 0.16% a 0.20%, con predominio en mujeres. En un estudio epidemiológico realizado en Suecia en 1989 la prevalencia fue del 10%.^{2,3,4,9,10,11,12,13}

Es posible que la prevalencia de la rosácea sea mayor en poblaciones con fototipo de piel III, IV y V, pero el paciente no acude a consulta por lo poco evidente de la dermatosis.^{2,3,13}

CLASIFICACION

Existen diferentes clasificaciones, una de ellas se basa en el tipo de lesión existente o predominante en el momento de ser estudiado el paciente, por ejemplo, eritema, telangiectasias, pápulas, o rinofima. Recientemente el Comité de Expertos de la Sociedad Nacional Americana de Rosácea se reunió con el objetivo de establecer un sistema de clasificación estándar de la rosácea que fuera útil como instrumento diagnóstico de las manifestaciones de los diferentes subtipos y sus variantes. Este sistema describe las características primarias de la rosácea y define 4 subtipos y una variante. (Tabla No1) Dentro de un mismo subtipo existen diferentes grados que van de leve, moderado a severo; por otro lado, puede ocurrir la evolución de un subtipo a otro.^{2,4,14,15,16}

Es importante mencionar que este sistema de clasificación en un futuro requerirá ser modificado en base a los conocimientos etiológicos y patogénicos de la rosácea que están aún por descubrirse. Por otro lado, el diagnóstico temprano de las lesiones permite dar un tratamiento oportuno y limitar el daño o por lo menos retrasar la evolución y disminuir las secuelas.

Tabla No1. CLASIFICACION DE LA ROSACEA

SUBTIPOS	CARACTERISTICAS
Eritemato-telangiectásica	Eritema facial central persistente con o sin telangiectasias
Pápulo-pustular	Eritema facial central persistente, pápulas y/o pústulas centofaciales
Fimatosa	Engrosamiento de la piel, superficie irregular. Puede ocurrir en la nariz, mentón, frente, mejillas u orejas.
Ocular	Sensación de cuerpo extraño en los ojos, prurito, sensación de picor, fotosensibilidad ocular, visión borrosa, telangiectasias en la esclerótica u otras zonas del ojo, o edema periorbitario.
VARIANTES	
Granulomatosa	Lesiones de aspecto papular o nodular de color amarillento, café o eritematosas de tamaño uniforme. Consistencia dura, menos inflamatorias.

Wilkin y colaboradores. JAm Acad Dermatol. 2002;46:586.

ETIOPATOGENIA Y FISIOPATOLOGIA

Actualmente la etiología de la rosácea se desconoce; se le ha considerado una enfermedad multifactorial o un síndrome. Se han propuesto diversas teorías acerca de su desarrollo, así como la participación de factores precipitantes y desencadenantes, de manera que se sugiere puede tratarse de un patrón reactivo en pacientes predispuestos.^{9,16}

Entre los factores determinantes en su desarrollo se encuentra la predisposición genética, poseer un fototipo cutáneo I y II y una alteración vascular de la microcirculación sanguínea y linfática facial. También se sugieren factores infecciosos, como la presencia del parásito *Demodex folliculorum* o bacilos como el *Helicobacter pylori*; trastornos gastrointestinales como la hipoclorhidria y la úlcera gástrica; factores hormonales, ya que se ha visto que esta dermatosis predomina en la mujer durante el climaterio; factores psicógenos como el estrés y la ansiedad, sin embargo, su participación real aún no se ha comprobado.^{9,16,17,18}

Factores nerviosos

Burstock e Iwayana en su modelo de inervación autónoma vascular informan que el músculo liso tiene un doble control de su función, el nervioso y el humoral. La inervación clásica de la cara está dada por el sistema nervioso simpático.^{9,20}

Por un lado, en la inervación motora de los vasos cutáneos existen 2 tipos de fibras: vasodilatadoras y vasoconstrictoras; en ciertas situaciones existe predominio de un control vasodilatador o vasoconstrictor. El control en la frente,

orejas, mejillas y tórax es vasoconstrictor. Existen fibras vasodilatadoras que se originan en el tallo cerebral y viajan por el nervio trigémino.

En 1953 Magin refiere que el mecanismo de vasodilatación puede ser causado por estímulos normales o subnormales a través del vago que por medio de la cintilla longitudinal posterior llega al núcleo sensitivo en el ganglio de Gasser y finalmente a la piel por una de las ramas del trigémino produciendo la vasodilatación mediada por histamina o por alguna otra sustancia semejante.

Por otro lado, la sustancia P y otros neuropéptidos actúan como inmunorreguladores y mediadores de la inflamación neurogénica, al ser liberados de las neuronas sensoriales cutáneas. Su mecanismo de acción es la degranulación de mastocitos, así como la estimulación del reflejo axonal local; vasodilatación y proliferación de células endoteliales y epidérmicas; la liberación de mediadores de la inflamación, acciones que se sugiere participan en la inducción y/o mantenimiento de la rosácea.²¹

Factor vascular

La rosácea es un padecimiento esencialmente cutáneo vascular.

Lewis en 1927 informó que los pacientes con rosácea muestran dilatación de capilares endoteliales y vénulas. Así mismo, Wilkin refiere que los vasos superficiales son los que se dilatan.¹⁸

Marks en sus estudios observó que los pacientes con rosácea se ruborizaban más frecuentemente y más fácilmente que otras personas, considerando entonces que la vasodilatación, las telangiectasias, la dilatación de los linfáticos y el edema, son consecuencia de desórdenes del tejido conectivo

perivascular. En 1973 a través de estudios de histoquímica y autorradiografía sugirió la participación de una acción fagocítica por parte de las células del infiltrado.^{19,20,22,23}

El rubor es considerado como un componente temprano de la rosácea y su característica de recurrencia en pacientes propensos puede ser considerada como prerosácea.^{15,20}

El primer evento en la fisiopatología de la rosácea es de tipo vascular y consiste en la presencia de eritema simple, el cual se debe a un incremento en el número de eritrocitos en una superficie vascular ligeramente inflamada. En esta etapa no se identifican microorganismos, lo que sugiere que la celulitis dérmica estéril es el resultado de un incremento en el flujo sanguíneo en la dermis lo que conduce a un aumento en los líquidos extracelulares produciendo su acumulación. Cuando los vasos linfáticos cutáneos faciales son dañados puede aparecer rápidamente un edema inflamatorio. El daño linfático crónico progresivo puede ocurrir en forma subclínica a partir de este evento y de cambios actínicos. Las secuelas de la rosácea se observan en áreas de la cara en donde la musculatura es relativamente inactiva.^{18,19,20,22-25}

El rinofima puede ser explicado por la presencia de edema cutáneo crónico seguido de hipertrofia del tejido conectivo y fibroplasia, además de la expresión del factor XIII.²⁶

Las fibras elásticas que rodean los vasos linfáticos en la piel le proporcionan al endotelio vascular linfático sensibilidad al volumen de líquidos en su vecindad, manifestada por la capacidad de flexión y extensión en base a la

cantidad de fluidos circulantes. Por otro lado, el tejido elástico provee una vía de baja resistencia, permitiendo el paso de macromoléculas hacia los vasos linfáticos. La degeneración de la elastina debida a la exposición actínica es probablemente una causa común de daño linfático en los pacientes con rosácea.²⁷ Los neutrófilos pueden exacerbar la rápida degradación de una variedad de macromoléculas de la matriz extracelular, especialmente elastina, en estados de enfermedad inflamatoria. La elastasa de neutrófilos también degrada colágena tipo IV en la matriz extracelular de la que depende la integridad de la pared de los capilares.

Debido a la continua actividad de las proteasas durante la inflamación se libera el citoesqueleto de la attachment de las células de la membrana. La celulitis estéril conduce a la separación de la elastina de los vasos linfáticos, con pérdida de la función microvascular linfática superficial, acumulación extravascular de líquidos en estos sitios, que tienden a persistir de forma prolongada. Cuando ocurre el daño linfático, éste es capaz de desencadenar una exudación de proteínas que produce una inflamación sostenida en el tejido celular subcutáneo en caso de que las proteínas no se eliminen del intersticio o no sean desnaturalizadas. La acumulación de proteínas plasmáticas juega un importante papel en la fibroplasia, la cual es la base del desarrollo del rinofima.

La celulitis crónica dérmica estéril también conduce a un aumento en la capacidad microvascular que se potencializa con el estímulo vasodilatador.

Las telangiectasias representan la última fase del estado vascular de la rosácea. Un factor causal clave es una reducción en la integridad mecánica del tejido conectivo de la dermis superior, permitiendo una dilatación pasiva de la vasculatura. La angiogénesis puede contribuir a las telangiectasias en la rosácea,

la cual depende de la disponibilidad de un espacio dentro del cual las células endoteliales puedan crecer. Las proteasas liberan factores angiogénicos en la matriz extracelular, los macrófagos son atraídos y activados para liberar factores angiogénicos, de tal manera que los factores endoteliales son liberados del control inhibitorio.³⁰

La dilatación de los pequeños vasos sanguíneos dérmicos y linfáticos es importante en la rosácea, por lo que la ablación de estos vasos mediante rayo láser provoca menos lesiones inflamatorias.

En la rosácea ocular el daño se observa principalmente a nivel vascular y se correlaciona con la severidad del rubor facial. El edema de la córnea que puede ser el resultado de rubor severo reduce el compartimiento corneal, permitiendo esta vascularización.^{2,3,32,33}

Participación de *Demodex folliculorum*

El *Demodex folliculorum* es un ectoparásito de aproximadamente 0.4mm de largo, huésped habitual de la piel humana, cuya cantidad normal en personas con piel sana no se ha establecido, así tampoco su participación en la rosácea.

Al principio del siglo XIX Henle y Berger observaron su presencia en los folículos pilosos de algunas personas, aunque fue hasta mediados de este siglo cuando Simon lo describió en su libro "*Acarus folliculorum*". El *Demodex* tiene dos especies: *folliculorum* y *brevis*.

El *Demodex folliculorum* tiene predilección por la cara, aunque se puede encontrar en todos los folículos pilosos del cuerpo.

Un estudio realizado por Aylesworth muestra que el 10% de 1124 biopsias de piel contenían demodex y la frecuencia aumenta con la edad, sin importar el sexo.

Sengbush estudió el sebo del área nasolabial de 370 pacientes sanos observando la presencia del demodex en un 54.9%.

En un estudio histológico realizado en biopsias de pacientes con rosácea sólo se le encontró en un 19%.³⁵

Algunos autores refieren que parásita la piel normal en un 100% con una densidad menor a 5 ácaros por cm.² También se ha observado que el mal aseo de la cara, la aplicación de cosméticos, y la aplicación de glucocorticoides en la piel predisponen a la infestación.³⁶

En relación a la patogénesis del *Demodex* en la piel, algunos autores sugieren su participación por un mecanismo de obstrucción folicular; otros consideran que puede ser un vector de bacterias como *Staphylococcus* y báculos en la superficie de la piel, los cuales pueden causar una reacción inflamatoria o alergia; otros autores sugieren que actúa como oportunista al encontrar las condiciones necesarias para su proliferación y entonces esto explica el paso de una rosácea eritematotelangiectásica a una papulopustular.³⁷

Aunque Perroulaz y colaboradores sugieren que el *Demodex folliculorum* puede causar granulomas en la rosácea por un mecanismo de hipersensibilidad o que el granuloma es secundario a la destrucción y reabsorción del folículo piloso, esto no está comprobado, ya que algunos autores no lo han identificado en pacientes con rosácea ni con granulomas.^{38,39,40,41}

En el Centro Dermatológico "Dr. Ladislao de la Pascua" en el año 2000 se realizó un estudio prospectivo, transversal y comparativo para determinar *Demodex* en personas con piel sana y en pacientes con rosácea facial, el estudio mostró que el número de *Demodex* por centímetro cuadrado de pacientes con rosácea facial es mayor en forma significativa en comparación con la piel de personas sanas; por lo que los autores sugieren que el *Demodex* tiene un papel adyuvante en la patogenia de la rosácea.⁴²

Factores psicológicos

O' Donovan en 1926 reportó 2 pacientes que atribuían su enfermedad a problemas emocionales. Stokes y Beerman en 1932 en un primer estudio observaron alta influencia de los factores psicológicos, sin embargo, en un estudio posterior los resultados fueron diferentes. Por otro lado Klaber y Wittkower afirmaron que los pacientes afectados mostraban grandes sentimientos de culpa y vergüenza en relación a problemas sexuales y ansiedad social, la mayoría de los pacientes tenían el antecedente de un trauma psicológico que precedió a la rosácea. También Obermayer en 1975, Wittkower y Rissell obtuvieron resultados similares. Aunque otros autores no encontraron aumento en la frecuencia de estos factores en estos pacientes, si consideran la participación de factores psicológicos en la etiopatogenia.^{4,16,43}

Según Cormia los aspectos psicológicos que influyen en la rosácea son: las dificultades familiares, sean morbilidad o muerte de un ser querido, conflictos sociales prolongados, familiares o de trabajo en la vida adulta, pobreza que llevan a sentimientos de vergüenza y culpa, conflictos sexuales, la menopausia,

problemas físicos, trastornos psicosomáticos o psiconeurosis, reacciones de enrojecimiento facial prolongados, ansiedad crónica.

Así también White, Jones e Irgham hallaron en estos pacientes inmadurez emocional, ausencia de autoconfianza y dependencia, sin embargo, estos pacientes ya tenían problemas psiquiátricos específicos. En otro estudio realizado por estos mismos autores en pacientes tomados al azar no encontraron alteraciones psicológicas.

Otros autores como Sobyte y Marks refieren que la depresión y la ansiedad fueron secundarias a las lesiones de la cara.

PARTICIPACIÓN DEL HELICOBACTER PYLORI EN LA ROSACEA

Microbiología

El *Helicobacter pylori* es un báculo gram negativo, microaerófilo corto, que mide de 0.2 a 0.5 micrómetros de longitud, de morfología espiral. Se le ha estudiado principalmente por su participación en la enfermedad ácido péptica. Coloniza el estómago, encontrándose hasta en las capas más profundas del moco que recubre la mucosa gástrica sin invadirla. Al producir ureasas, proteasas y lipasas degrada el complejo de glucoproteínas del moco lo que disminuye su espesor, favoreciendo la aparición de úlceras duodenales o gástricas. Se ha observado que es capaz de producir diversas proteínas que ejercen un efecto quimiotáctico sobre los neutrófilos y monocitos; estos últimos expresan receptores HLA-DR secretan al medio citocinas proinflamatorias como interleucina-1,

interleucina-8 , factor de necrosis tumoral y el factor kB, así también secreta factor activador plaquetario que favorece la inflamación. El *Helicobacter pylori* produce también radicales superóxido, interleucina-1, factor de necrosis tumoral y adhesinas que facilitan el anclaje a las células susceptibles.⁴⁴⁻⁵¹

Existen diferentes cepas de *Helicobacter pylori* que hasta el momento no han sido totalmente estudiadas, estas cepas portan ciertos genes como el cagA y el vacA. Se menciona en la literatura que sólo las cepas portadoras del gen cagA, una citotoxina vacuolizante de 120-kDa, están relacionadas con la formación de úlcera duodenal.⁵² Es posible que muchos de los pacientes con rosácea sufran de colonización o infección gástrica asintomática o sintomática por *Helicobacter pylori*, el cual, en algún momento causa una bacteremia, prolifera y lleva a cabo su acción proinflamatoria. Por otro lado, la úlcera duodenal es aproximadamente 3 veces más frecuente en parientes en primer grado de portadores de la enfermedad que en la población general, lo que sugiere por un lado una mayor tasa de infección por el *Helicobacter pylori* y/o una susceptibilidad genética, esta relación puede ocurrir en pacientes con rosácea.

Se ha descrito un aumento en la incidencia de antígeno HLA-B5 en varones de raza blanca portadores de úlcera duodenal.

Se menciona que la eritrocitosis puede ser un factor predisponente para su desarrollo.

Por otro lado, también existe la posibilidad de la participación de las toxinas del *Helicobacter pylori* en la etiopatogenia de la rosácea papulopustular, o la acción concomitante del *Demodex folliculorum* como vector de bacterias en la superficie cutánea aparte de su mecanismo de obstrucción folicular.

Epidemiología del *Helicobacter pylori*

Los estudios epidemiológicos pioneros en la seroprevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* informan que la infección se adquiere en la niñez, se incrementa con la edad, y afecta a más del 50% de la población; sin embargo, estos resultados dependen de la población estudiada, ya que su prevalencia es mayor en países en vías de desarrollo tanto cultural, social y económico.

La prevalencia de anticuerpos contra *Helicobacter pylori* en países desarrollados es de un 10% en menores de 30 años y de más del 50% en mayores de 60 años. En países del llamado tercer mundo esta cifra aumenta. La prevalencia varía con la edad; se supone que la mayor parte de la gente los adquiere en la niñez y la desaparición espontánea de la enfermedad es poco probable.^{53,54}

En México se realizó un estudio seroepidemiológico para determinar la seroprevalencia de la infección por el *Helicobacter pylori*, el cual fue publicado en 1998 por Torres y colaboradores. El estudio se realizó con 11,605 sueros correspondientes a personas entre 1 y 90 años de edad, residentes en diferentes estados de la República Mexicana, de todos los niveles socioeconómicos y

demográficos. Estos resultados muestran que el 66% de la población está infectada y que la edad es un importante factor de riesgo para la adquisición de la infección, observándose que a la edad de un año el 20% de los niños está infectado, y este porcentaje aumenta rápidamente en la primera década de la vida, de tal manera que el 50% de los niños a la edad de 10 años ya está infectado, y cabe mencionar que más del 80% de los adultos se encuentra infectado a la edad de 25 años, permaneciendo la seroprevalencia sin cambios en otras edades, aunque se muestra una disminución en el riesgo de infección en personas mayores de 70 años. Otro dato interesante del estudio es que muestra el incremento calculado de la seropositividad por grupo etario, siendo de 6% en niños menores de 5 años, de menos del 3% de 10 a 14 años, y menor del 0.5% en personas de 30 a 69 años de edad. Este estudio nuevamente confirma lo referido previamente en la literatura, demostrando que la seropositividad se incrementa con la edad, pero con la diferencia de que se hace positiva a edades más tempranas y después de eso permanece constante.

El estudio no mostró diferencias entre el medio rural y urbano, sin embargo, ellos sugieren que el nivel socioeconómico y educacional bajos fueron factores de riesgo predisponentes para la infección.⁵⁵

El ser humano es el único reservorio para el *Helicobacter pylori*, se desconoce la forma de contagio. Si existiera la posibilidad en nuestro medio de determinar la cepa de *Helicobacter pylori* que afecta a diferentes miembros de una misma familia y encontráramos que se trata exactamente de la misma cepa, concluiríamos que contrajeron la infección en un origen común.

La transmisión del *Helicobacter pylori* parece ser directa, de persona a

persona; se han propuesto vías de transmisión fecal-oral, oral-oral, gástrica oral y por fómites. El riesgo de infección es menor en países desarrollados.⁵⁶⁻⁶¹

Pruebas diagnósticas

Las pruebas para el diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori* se pueden clasificar en dos grupos:

a) Invasivas

Requieren endoscopia y biopsia

b) No invasivas

Utilizando el carbono 13 o 14 y por serología

El cultivo microbiológico es el estudio más específico pero tiene baja sensibilidad.

Las pruebas no invasivas tiene la ventaja de ser más rápidas, sencillas y económicas. La serología para *Helicobacter pylori* tanto por la técnica de ELISA como por tiras reactivas tienen buena sensibilidad, para algunos autores llega a ser del 95 al 98%; juegan un papel importante en la investigación epidemiológica, aunque no siempre permiten distinguir una infección activa de una inactiva. La disminución en el título de anticuerpos una vez tratada la enfermedad indica la erradicación del *Helicobacter pylori*, tienen el inconveniente de hacerse negativas en el transcurso de 3 a 6 meses después de concluir el tratamiento.

La respiración de carbono 13 y 14 tienen una sensibilidad del 90 a 95% y nos permiten evaluar la infección activa y el tratamiento de forma temprana y hasta un mes después. Tiene el inconveniente de ser cara y difícil de estandarizar.^{62,63,64,65,69}

Debido a que la gastritis puede manifestarse con lesiones en "parches", la serología puede ser el estándar de oro en el diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori* ya que evalúa todo el estómago y el estudio histológico y el cultivo valoran únicamente una pequeña área del estómago. Además los falsos positivos serológicos pueden reflejar resultados falsos negativos en la biopsia.⁶⁷ En un estudio realizado por Blazer y colaboradores en donde 37 personas infectadas tuvieron un seguimiento serológico por más de 7 años después del diagnóstico, encontraron en las muestras iniciales y al final del estudio títulos similares de IgG e IgA, de tal manera que en la infección crónica los niveles de anticuerpos permanecen altos estables por años e incluso décadas.^{62-65,68}

Si bien es cierto que las pruebas serológicas no permiten distinguir entre infección activa o inactiva con exactitud y que el aumento de anticuerpos depende de la edad, si podemos decir que la seropositividad refleja la acumulación de una infección crónica y que no todos los pacientes seropositivos tienen una infección gástrica clínicamente significativa.

Misawa y colaboradores demuestran que el grado de positividad de los anticuerpos específicos para *Helicobacter pylori*, especialmente los títulos en pacientes infectados tienen una fuerte correlación con la evidencia histológica de la presencia del *Helicobacter pylori*, la severidad de la gastritis antral y la densidad de la colonización antral.⁶⁸

Estudios previos en relación a *Helicobacter pylori* y rosácea

Powell en 1992 encuentra una alta prevalencia de anticuerpos contra *Helicobacter pylori* en 19 de 20 pacientes con rosácea.

En un estudio publicado por Rebora en 1994 se incluyeron 31 pacientes con rosácea, la edad promedio fue de 58 años; 13 fueron mujeres; 14 de los pacientes cursaban con rosácea eritematosa y 17 rosácea papulopustular. El estudio se fundamentó en el hecho de que la rosácea se ha relacionado con hipoclorhidria, gastritis y anormalidades de la mucosa yeyunal, así también en la respuesta de éstas y la rosácea al tratamiento con metronidazol; se consideró que en la etiopatogenia de ambas puede existir la participación del *Helicobacter pylori*. A los pacientes se les realizó gastroscopia y biopsia del fondo, antro y bulbo duodenal, las biopsias se tiñeron con Giemsa, 84% de estos pacientes presentaron gastritis crónica y duodenitis, 68% tuvieron una gastritis superficial y 16% una gastritis atrófica, 26 pacientes eran portadores del *Helicobacter pylori* en el antro y 3 en el bulbo. A veinte de los 31 pacientes se les realizó serología por la técnica de ELISA, en 9 pacientes se obtuvieron anticuerpos IgG, en 6 también anticuerpos IgA, los dos pacientes con histología negativa tienen serología positiva con anticuerpos IgG e IgA, por otro lado, 7 pacientes con IgM positiva tienen IgG e IgA negativas e histología positiva. Este estudio nos muestra una positividad para *Helicobacter pylori* de un 84%, que se considera alta en relación a la población general. Tomando en cuenta las serologías IgA, IgG e IgA, 80% de los pacientes fueron positivos, ahora bien tomando en cuenta la serología y la histología, todos los 20 pacientes a los que se les realizó determinación de anticuerpos fueron positivos para *Helicobacter pylori*. Cinco de los pacientes con anticuerpos positivos fueron seguidos serológicamente, realizándose la determinación posterior a un tratamiento de erradicación exitoso. Los niveles de IgA se encontraron ausentes y

los de IgG disminuyeron en 3 pacientes. Es un estudio interesante que nos muestra la relación del *Helicobacter pylori* con la rosácea, y más interesante sería si nos mostrara el tipo de rosácea presente en estos pacientes y compararlo con un grupo control.⁷⁰

Otro estudio fue realizado por Suárez Fernández y colaboradores en España en 1999, ellos estudiaron 27 pacientes con rosácea, a los cuales se les realizó determinación de anticuerpos contra *Helicobacter pylori* por técnica de ELISA y prueba del aliento, los resultados mostraron una positividad del ELISA en el 66% de los casos y de la prueba del aliento en el 81%. Los pacientes con rosácea papulopustular mostraron positividad en un 94% comparado con los que presentaban rosácea eritematosa (60%). Se dió tratamiento antibiótico-antisecretor a los pacientes positivos, mostrando buena respuesta en 44%, leve en 29% y nula en 26% de los pacientes.⁷¹

En 1996 Kolibasova publica el caso de una mujer de 53 años de edad con rosácea, quien había sido tratada por 9 años con numerosos antibióticos sistémicos, tales como tetraciclinas, doxiciclina y amoxicilina y con isotretinoína, y con tratamiento tópico que incluyó corticoesteroides como mometasona, ictamol, y clindamicina. En 1994 la paciente presentó exacerbación de la rosácea, en esa ocasión se realizó una historia clínica minuciosa encontrándose historia de dolor gástrico y diarrea intermitente, por lo que en 1990 se realizó una endoscopia que reportó gastritis crónica del antro. De tal forma que se realizó búsqueda intencionada de *Helicobacter pylori* por medio de la prueba de la ureasa y por cultivo, encontrándose positividad, motivo por el que se inició tratamiento con

metronidazol, amoxicilina y subsalicilato de bismuto durante 4 semanas con lo que la paciente mejoró sin evidencia de lesiones cutáneas.⁷²

Sakurane y colaboradores en el año 2002 publicaron un trabajo cuyo objetivo fue conocer los efectos terapéuticos del tratamiento antimicrobiano en pacientes japoneses con enfermedades de la piel intratables y positividad para *Helicobacter pylori* en la serología. Los padecimientos presentados fueron urticaria crónica, prurito cutáneo, dermatitis atópica, dermatitis numular, prurigo crónico multiforme, psoriasis vulgar y eritrodermia, encontrándose la siguiente positividad 56%, 69%,27%,73%,76%,67% y 100% respectivamente. A los pacientes con urticaria crónica, prurito cutáneo, dermatitis numular y prurigo crónico, se les inició tratamiento de erradicación que consistió en lansoprazol, amoxicilina y claritromicina por 2 semanas obteniéndose una completa o parcial remisión en 60%,58%,54%, 50% respectivamente. Los autores concluyen que a pesar de que existen una serie de estudios aparte de éste, no se logra concluir la acción real del tratamiento en estos pacientes ya que, por un lado, los macrólidos pueden inhibir la actividad de los neutrófilos, la producción de citocinas, y además el *Helicobacter pylori* puede inducir hipersensibilidad tipo I como, lo menciona en su artículo Zondlo en 1994. Por otro lado, los inhibidores de protones bloquean un segundo antígeno como es el caso de alimentos alérgenos que son bloqueados al normalizar la mucosa gástrica. Ellos proponen que en las infecciones crónicas y persistente de la piel, el *Helicobacter pylori* puede ser el desencadenante de las erupciones cutáneas y puede causar el deterioro de la enfermedad, por lo tanto el diagnóstico de *Helicobacter pylori* en pacientes que sufren enfermedades crónicas de la piel es de gran utilidad.

Cabe mencionar que así como existen estudios que apoyan la intervención del *Helicobacter pylori* en la rosácea, otros la debaten, muchos de estos estudios están bien sustentados y otros tienen algunos sesgos.

En 1992 Scneider y colaboradores publicaron una serie de casos y controles a quienes se les realizó serología para *Helicobacter pylori*, no encontrando diferencia significativa entre los pacientes con rosácea y los controles, con un porcentaje de frecuencia de 49% y 43% respectivamente.⁷⁵

Jones y colaboradores en 1998 publicaron un estudio en 55 pacientes con diagnóstico de rosácea comparado con un grupo control que incluyó 133 pacientes; a los primeros se les realizó serología para *Helicobacter pylori* y a los segundos endoscopia con toma de biopsia a nivel del antro, a cuyas muestras se les realizó evaluación histológica y prueba de la ureasa rápida. El resultado fue una prevalencia de 23% en el grupo con rosácea y del 22% en el grupo control, con una $p=0.03$. Ellos concluyeron que la prevalencia del *Helicobacter pylori* es baja en pacientes con rosácea, sin una diferencia significativa con respecto al grupo control, a pesar de que ellos consideran a la serología como una técnica muy sensible. Nosotros consideramos que además, de que la serología tiene una alta sensibilidad y evita que el paciente sea sometido a una prueba cruenta, todos los pacientes debieron ser sometidos a la misma prueba diagnóstica.⁷⁶

En 1999 Bamford y colaboradores realizaron un ensayo clínico doble ciego placebo controlado en 50 pacientes con rosácea, el objetivo del estudio fue detectar la infección por *Helicobacter pylori* por medio de la prueba del aliento y tiras reactivas, 44 pacientes fueron positivos. De ellos 42 pacientes se dividieron en 2 grupos, el primero de 20 pacientes que recibieron tratamiento erradicador por

14 días a base de claritromicina 500mg c/8horas y omeprazol 40mg 2 veces al día; el segundo grupo o grupo placebo incluyó 22 que recibió tratamiento con placebo. Los resultados mostraron que la rosácea disminuyó en todos los pacientes, sin embargo, ninguno mostró total remisión y no existió diferencia significativa con respecto al grupo placebo. Ellos con este estudio concluyen que el tratamiento a corto plazo para la infección por el *Helicobacter pylori* no benefició los síntomas de la rosácea comparado con el grupo placebo, por lo que no sostienen la asociación entre *Helicobacter pylori* y rosácea.⁷⁷

Si bien existe una gran controversia en la participación del *Helicobacter pylori* en la rosácea y en el efecto beneficioso de los antibióticos, consideramos que existe mucho por estudiar, llama la atención la elevación de los anticuerpos contra *Helicobacter pylori* en muchos de los pacientes con rosácea y por otro lado, la respuesta clínica y por serología al tratamiento erradicador en muchos de los pacientes con rosácea.

MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA ROSACEA

La rosácea tiene una localización principalmente centrofacial, con predominio en las convexidades (frente, mejillas, nariz y mentón).

Las manifestaciones primarias son rubor o eritema; el eritema no transitorio en la piel de la cara es el signo más común de rosácea; pueden observarse también las pápulas rojas con apariencia de cúpula acompañadas o no de pústulas decapitadas, así como los nódulos; las telangiectasias son comunes pero no necesariamente patognomónicas de rosácea. Diferentes autores consideran que la presencia de uno o más de estos signos con una distribución centrofacial es

indicativa de rosácea y como se ha dicho antes, son comúnmente transitorios y pueden presentarse en forma independiente o en conjunto.

Entre las características secundarias están la sensación de ardor o picor; placas elevadas eritematosas sin cambios en la piel periférica; apariencia seca, áspera de la piel centrofacial; edema que puede acompañar o seguir a un eritema o rubor facial prolongados. El edema facial sólido, duro, persistente ocurre como una secuela del tipo papulopustular.⁸⁰

Las manifestaciones oculares son comunes se presentan como sensación de ardor, prurito, hiperemia conjuntival e inflamación de los párpados. Puede desarrollarse un orzuelo o chalazión y el daño corneal pueden ocurrir en muchos pacientes con rosácea además de los estigmas cutáneos. Las manifestaciones oculares pueden no ser proporcionales a las manifestaciones en la piel. Los cambios fimatosos incluyen: folículos abiertos, engrosamiento o fibrosis de la piel con aspecto bulboso. El rinofima es la forma más común, sin embargo, los fimas pueden ocurrir en otros sitios. Estos signos y síntomas secundarios frecuentemente aparecen con uno o más de las manifestaciones primarias, pero en algunos pacientes pueden presentarse independientemente.

El subtipo 1 o rosácea eritematotelangiectásica se caracteriza por rubor y eritema facial central persistente. Si bien las telangiectasias son comunes, no son esenciales para hacer el diagnóstico de este subtipo. En este subtipo también se han reportado edema facial, sensación de ardor, prurito y resequedad. Los pacientes tienen el antecedente de rubor facial prolongado.

El subtipo 2 o rosácea papulopustular se caracteriza por un persistente eritema facial central acompañado de pápulas y/o pústulas transitorias con una

distribución centro facial. Cabe mencionar que las pápulas y pústulas también pueden ocurrir en las áreas perioral, perinasal y periocular. Tiene semejanza con el acné vulgar pero no existen los comedones. Algunos pacientes también presentan sensación de ardor y prurito. Es frecuente observar combinación del subtipo 1 y el 2. Las telangiectasias pueden estar cubiertas por el eritema, las pápulas y las pústulas.^{4,5}

El subtipo 3 o rosácea fimatosa incluye engrosamiento de la piel, con superficie irregular por la presencia de nódulos y aumento de tamaño. Se observa en la nariz, frente, mejillas, mentón. Los pacientes también pueden tener patulous, folículos expresivos en el área fimatosa, y también pueden observarse telangiectasias. Puede ser observado en las fases terminales de la rosácea o en combinación con los subtipos 1 y 2.

El subtipo 4 o rosácea ocular es considerado cuando se presentan uno o más de los siguientes síntomas y signos: apariencia llorosa o hiperémica, sensación de cuerpo extraño, ardor o prurito, sequedad, sensibilidad a la luz, visión borrosa, telangiectasias de la conjuntiva y margen del párpado, o eritema del párpado y periocular. También puede desarrollarse una blefaritis, conjuntivitis e irregularidad del margen del ojo. La disfunción de las glándulas de Meibomio se manifiesta como chalazión o infección crónica por *Staphylococcus aureus*. Como complicaciones puede existir disminución de la agudeza visual por queratitis puntata, infiltrados corneales y úlceras. La rosácea ocular es frecuentemente diagnosticada cuando se acompaña de signos y síntomas cutáneos. Algunos estudios refieren que la afección ocular puede presentarse antes que las manifestaciones cutáneas en más del 20% de los pacientes, aunque la mitad de

los pacientes manifiestan inicialmente lesiones en piel y una minoría tienen lesiones simultáneas.

Las variantes de rosácea no representan patrones morfológicos específicos o combinaciones de los subtipos. Dentro de éstas tenemos a la rosácea granulomatosa que se caracteriza por lesiones de aspecto nodular o papular eritematosas, café o amarillas, y duras, que pueden dejar cicatrices. Son menos inflamatorias que las pápulas y pústulas y asientan sobre una piel aparentemente normal. Aparecen en las mejillas y áreas periorificiales.^{4,5,6} No se requiere de otros signos de rosácea para hacer el diagnóstico.(Tabla No.2)

Tabla No 2. GUIAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE ROSÁCEA

Características secundarias. Pueden presentarse una o más de las siguientes:	Características secundarias. Pueden presentarse una o más de las siguientes:
Eritema no transitorio Pápulas y pústulas Telangiectasias	Sensación de quemadura o picor, Apariencia de resequedad Edema Manifestaciones oculares Localización periférica Cambios fimatosos

Wilkin y colaboradores. JAm Acad Dermatol. 2002;46:585.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Rosácea fulminans

También llamada pioderma facial, se presenta principalmente en mujeres jóvenes. Se caracteriza por la presencia súbita de pápulas, pústulas y lesiones de aspecto nodular, existe eritema intenso y edema importante.

Erupción acneiforme inducida por esteroides

Ocurre como una respuesta inflamatoria en algunos pacientes durante o después del uso crónico de corticoesteroides.

Dermatitis perioral

Se caracteriza por la presencia de pápulas, pústulas o microvesículas acompañadas de costras y descamación en la región perioral. Cabe mencionar que los pacientes con rosácea también pueden manifestar lesiones en el área perioral.

Otros diagnósticos diferenciales

Síndrome de Haber, dermatitis seborreica, sarcoidosis, dermatomiositis, erupción polimorfa lumínica, tricoficia rosaceiforme, tuberculosis micronodular de la cara, policitemia rubra vera, rosácea like tinea faciei, granuloma facia, demodocidosis rosácea-like, acné vulgar, tumores carcinoides, eritema telangiectásico de la infancia, foliculitis por gram negativos, linfoma, lupus eritematoso sistémico, iododermias, erisipela, acné conglobata, entre otros.^{82,83}

HISTOLOGIA

No existe una característica histológica específica que haga el diagnóstico de rosácea. Los cambios son cambios son inespecíficos. Los cortes muestran una epidermis con hiperqueratosis con paraqueratosis hasta atrofia.

En la rosácea eritemato-telangiectásica se observa una dilatación vascular muy pronunciada, edema de la dermis superior, el infiltrado se dispone en la dermis superior y medio constituido por linfocitos e histiocitos a nivel perivascular; también se observa elastosis importante.

En la rosácea papulopustular la dermis muestra un infiltrado inflamatorio crónico inespecífico leve a moderado con características de granuloma a cuerpo extraño.

En el rinofima se observa importante fibrosis y dilatación vascular, también se pueden observar abscesos peri e intrafoliculares.

En términos generales se puede observar una combinación de estos signos histológicos en los diferentes subtipos con menor o mayor intensidad.

TRATAMIENTO DE LA ROSACEA

Debido a que la rosácea es un padecimiento en el que se involucran diferentes factores, en su tratamiento se utilizan diversas medidas generales y de higiene, fármacos tópicos y sistémicos, sin embargo, hasta el momento no existe un tratamiento efectivo ni específico.

Entre los antibióticos utilizados están las tetraciclinas propiamente dichas y sus derivados semisintéticos como la minociclina; los macrólidos como la

eritromicina, la clindamicina y la claritromicina; el metronidazol; los imidazoles como el ketokonazol.

Se ha considerado que los antibióticos además de su acción antimicrobiana, tienen una acción antiinflamatoria, inmunomoduladora y antigranulomatosa al modificar la acción de los macrófagos y las células T en la formación de granulomas, lo que podría explicar la respuesta farmacológica en la rosácea papulopustular. Por otro lado, su acción antimicrobiana, podría reflejarse en la reducción de los niveles de anticuerpos contra *Helicobacter pylori* y en la respuesta clínica después del tratamiento antibiótico en los pacientes con rosácea. Se sugiere que la pobre respuesta al tratamiento para el *Helicobacter pylori* en los pacientes con rosácea papulopustular puede deberse a la creación de cepas resistentes.⁸⁶

Tetraciclinas

En 1966 las tetraciclinas fueron utilizadas por primera vez para el tratamiento de la rosácea por Sneddon, quien observó mejoría importante de las lesiones cutáneas y de la queratitis en 87% de los casos. Posteriormente Knight en 1975, trató 70 pacientes por 6 meses, en 97% de éstos remitió el eritema y las pápulas, después de suspender el tratamiento 17 pacientes presentaron recaída, la recaída a los 4 años de seguimiento fue de 69%; los pacientes con queratitis respondieron espectacularmente en un mes, sin embargo, requirieron tratamiento prolongado. Muchos autores consideran a las tetraciclinas por vía sistémica como inductores de la remisión, manteniéndose la respuesta posteriormente con el tratamiento tópico. Su efecto antibiótico lo ejercen al interferir con el tercer estadio

de las síntesis de proteínas bacterianas, uniéndose a la subunidad 30s del ribosoma.^{8,86}

Su acción inmunomoduladora se ha demostrado *in vivo e in vitro*, Pewig y Schöpf mostraron el efecto inhibitorio de la demeclociclina tópica y sistémica en el desarrollo de pústulas estériles inducidas por ioduro de potasio; por otro lado Martins y colaboradores demostraron *in vitro* que las tetraciclina en concentraciones comparables a las que se obtienen en suero con las dosis habituales (0.01 a 10 Mg/ml) deprimen en forma marcada la quimiotaxis y migración de leucocitos polimorfonucleares hacia el antígeno, las concentraciones elevadas estimulan la movilidad de los leucocitos. Se menciona que la actividad antiinflamatoria de la minociclina se debe a la inhibición de la producción bacteriana de lipasas y FNT-alfa, de la quimiotaxis de polimorfonucleares, de la actividad de la superóxido dismutasa y la modulación de la producción de diferentes citocinas como la interleucina 1 y la interleucina 6; también podría estar implicada la modulación de neuropéptidos, principalmente la hormona alfa estimulante de los melanocitos.^{87,88}

En un estudio *in vitro* realizado por Miyachi y colaboradores se observó que la tetraciclina, la oxitetraciclina, la minociclina y la eritromicina a concentraciones similares a sus niveles sanguíneos terapéuticos inhibían parte de la producción de especies reactivas de oxígeno por los neutrófilos. Principalmente la minociclina suprimía marcadamente la producción de peróxido, considerado uno de los oxidantes más potentes capaz de causar daño tisular. La cefalexina, la penicilina G, el cloramfenicol y la estreptomina no mostraron esta acción. Por otro lado,

Thong y Ferrante describieron que la doxiciclina, y en menor magnitud la tetraciclina y la oxitetraciclina ejercen un efecto inhibitorio potente en la respuesta proliferativa de los linfocitos T humanos inducida por mitógenos, siendo las tetraciclinas liposolubles las que tienen mayor efecto. Otro estudio realizado en ratas evidenció una reducción de la capacidad de montar una reacción de hipersensibilidad retardada.⁸⁹

Webster y colaboradores investigaron a través de un modelo *in vitro* la capacidad de diferentes antibióticos para inhibir la formación de granulomas, así también evaluaron la inhibición de la proteincinasa C, observaron que la ampicilina, la cefalotina, el metronidazol, la rifampicina, la isoniacida, la eritromicina, carecían de este efecto, en cambio las tetraciclinas, doxiciclina, minociclina y ciprofloxacina producían una inhibición dosis dependiente de la formación del granuloma, las de mayor potencia fueron la doxiciclina y la minociclina, la de menor potencia fue la ciprofloxacina. La inhibición de la proteincinasa C sólo se presentó con los antibióticos que presentaban acción antigranulomatosa. Se postuló que al menos en parte la inhibición de la formación de granulomas se relacionaría con la reducción de la producción de proteincinasa C.

Las tetraciclinas han demostrado sus efectos no antibióticos en la rosácea papulopustular y ocular, la dermatitis perioral, pioderma gangrenoso, en la pitiriasis liquenoide et varioliforme aguda, paniculitis por déficit de alfa-1 antitripsina, pustulosis palmoplantar, papilomatosis reticulada y confluyente, micosis fungoide, mucinosis folicular, foliculitis pustular eosinofílica, penfigoide ampollar,

epidermolisis ampollar distrófica recesiva y en la artritis reumatoide. No se ha observado utilidad en el componente vascular de la rosácea, ni en el rinofima.

Se ha observado que el tiempo promedio para alcanzar la respuesta máxima en las lesiones cutáneas es de 3.2 meses (rango de 1 a 6 meses). En muchos de los padecimientos cutáneos además de su efecto inmunomodulador y antiinflamatorio, no se descarta hipotéticamente su acción antiinfecciosa sobre probables agentes causales microbianos aún no definidos.

En el tratamiento de la rosácea se inicia con una dosis de tetraciclina u oxitetraciclina 1 a 1.5 g/día observándose mejoría en 2 a 4 semanas, después del control de la enfermedad la dosis de mantenimiento es de 250 a 500mg/día, si se utiliza minociclina o doxiciclina la dosis es de 50mg/día.

Clarithromicina

Un estudio realizado por Torresani y colaboradores muestra la utilidad de la claritromicina en comparación con la doxiciclina, observando que la respuesta clínica al tratamiento con claritromicina se presentaba en 6 semanas y con doxiciclina en 8 semanas, la eficacia se incrementa al utilizar antihistamínicos H₂ en pacientes con sintomatología ácido péptica. La dosis de claritromicina utilizada es de 500mg/día por cuatro semanas y después 250mg/día por cuatro semanas. La dosis de doxiciclina es de 50 a 100mg/día, la dosis se mantiene por algunos meses.⁹⁰

Metronidazol

No es un tratamiento de primera elección, en estudios en animales se ha visto su efecto antiinflamatorio. Requiere de 15 días a 2 meses para mostrar control de la enfermedad a la dosis de 500mg/día.⁹¹

Tratamiento antibiótico tópico

El metronidazol al 0.75% en gel o crema en aplicación dos veces al día es útil en la rosácea papulopustular. Dahl y colaboradores lo consideran como tratamiento de elección en el mantenimiento de la remisión de la rosácea moderada a severa, después de la inducción con tetraciclinas sistémicas y metronidazol tópico en gel, comparado con placebo.

Un estudio piloto realizado por Signore y colaboradores en 6 pacientes a quienes se les aplicó permetrina en el lado izquierdo de la cara y metronidazol en el lado derecho, muestra que la utilidad de la permetrina en crema es similar a la del metronidazol gel al 0.75% en pacientes con rosácea.

Maddin y colaboradores compararon el ácido azelaico tópico al 20% con el metronidazol al 0.75% en crema en 40 pacientes con rosácea papulopustular encontrando una respuesta efectiva en los síntomas y en los signos de la rosácea.

Existen otros fármacos con los que se ha obtenido buena respuesta, entre estos se encuentran la clindamicina, la eritromicina y los imidazoles; también se han utilizado la isotretinoína al 0.2% en crema, el peróxido de benzoilo en gel al 5% durante uno a dos meses.

En el 2001 Goldman publicó la utilidad del tacrolimus en unguento al 0.75% por 10 días después del control de las lesiones con antibióticos tópicos y sistémicos.⁹²

Los acaricidas aplicados una vez al día por dos a cinco días se han utilizado con buenos resultados en los pacientes infestados por el *Demodex folliculorum*.

Medidas generales

- a) Protección solar: a través de evitar la exposición a la radiación solar; medidas físicas como el uso de sombrero o sombrilla; sustancias químicas como pantallas y filtros solares, algunos de los cuales tienen el inconveniente de causar irritación, principalmente cuando contienen dimeticona o ciclometicona.
- b) Higiene de la piel: aseo de la cara dos veces al día con jabón suave, no se debe usar agua caliente, ni jabones con alto contenido en detergentes.
- c) Alimentos: se deben evitar los condimentos, las bebidas alcohólicas, alimentos calientes, picantes que producen un estímulo vasodilatador.
- d) Masaje facial: fue utilizado desde el siglo pasado por Jaquet con el fin de activar la circulación y evitar el edema. El método de Sobyte consiste en masaje con los dedos con movimientos circulares por cinco minutos al día.
- e) Estilo de vida: lo ideal es una vida libre de estrés y el descanso físico adecuado, sin embargo, en muchas ocasiones es difícil aplicarlo. Algunos pacientes requieren el apoyo psicoterapéutico.
- f) Factores químicos locales a evitar: irritantes locales, astringentes, abrasivos, corticoesteroides tópicos, cremas oleosas y de limpieza facial.

En los pacientes con rosácea e infectados con el *Helicobacter pylori* es posible que la gastrinemia, la elevación de prostaglandina E2 y mediadores vasoactivos, desencadenen eritrosis facial; por otro lado la activación de citocinas como IL-alfa1, FNT alfa, IL-6 y principalmente IL-8 tienen una función proinflamatoria que se sugiere contribuye a las manifestaciones inflamatorias de la rosácea.

PROTOCOLO DE ESTUDIO

**DETECCION DE ANTICUERPOS Y POSITIVIDAD A
LA PRUEBA DEL ALIENTO CON CARBONO 13
PARA *Helicobacter pylori* EN PACIENTES CON
ROSACEA**

I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Existen diferencias en la frecuencia de positividad a la prueba de ELISA y la prueba de aliento para la detección de *Helicobacter pylori* en pacientes con rosácea en comparación con un grupo de población sana?

II. HIPÓTESIS DE TRABAJO

1. Si el *Helicobacter pylori* es un agente que se asocia a la rosácea, entonces en los pacientes con rosácea encontraremos la prueba de ELISA para *Helicobacter pylori* y a la prueba del aliento con carbono 13 (¹³C) positivas.
2. Si el *Helicobacter pylori* no es un agente asociado o exacerbante de la rosácea, la prueba de ELISA para *Helicobacter pylori* y la prueba del aliento serán negativas.

III. JUSTIFICACIÓN

La rosácea es un padecimiento relativamente frecuente en la consulta dermatológica del Centro Dermatológico “Dr. Ladislav de la Pascua” que afecta al paciente como unidad biopsicosocial alterando su calidad de vida, principalmente en el aspecto psicosocial.

Muchos de los pacientes cursan con persistencia y recaída del cuadro clínico, las razones por las que ocurren estas situaciones no se conocen bien hasta el momento.

Si bien la rosácea es un padecimiento multifactorial, el *Helicobacter pylori* se ha visto implicado en la etiopatogenia de este síndrome, principalmente en la

variante papulopustular. Se sugiere que probablemente su presencia exacerbe el cuadro clínico en pacientes susceptibles.

En la población mexicana no existen estudios acerca de la positividad a los anticuerpos contra *Helicobacter pylori* y en la prueba del aliento con carbono 13 en pacientes con rosácea en comparación con la población sana, por lo que se requiere de un estudio que demuestre cuál es la frecuencia en nuestro medio de la infección por *Helicobacter pylori* en pacientes con rosácea.

En nosotros surgió la inquietud de corroborar si existe un aumento en la frecuencia del *Helicobacter pylori* en pacientes con rosácea comparado con la población sana, principalmente en los pacientes con rosácea papulopustular, en quienes la terapia de erradicación del *H. pylori* como terapia adyuvante de la rosácea nos permitirá disminuir las recaídas, y brindarles a los paciente una mejor calidad de vida.

El estudio nos permitirá por un lado, tener nuestros propios resultados en una población distinta a la publicada en la literatura y por otro lado brindarle a nuestro paciente la oportunidad de un tratamiento que disminuya la frecuencia de las recaídas, y por otro, la detección de otros padecimientos extracutáneos de ser posible, como es el caso de los padecimientos gastrointestinales, que aunque con una baja frecuencia se han relacionado con el linfoma tipo MALT (tejido linfoide asociado a mucosas).

IV. OBJETIVOS

Objetivos generales

1. Determinar si existe diferencia en la frecuencia de positividad a la prueba de ELISA y la prueba del aliento para *Helicobacter pylori* en un grupo de pacientes mexicanos con rosácea en comparación con un grupo de población mexicana aparentemente sano.

Objetivos específicos

1. Determinar la presencia de anticuerpos contra *Helicobacter pylori* por la técnica de ELISA en pacientes con rosácea.
2. Determinar la presencia del bacilo *Helicobacter pylori* a través de la prueba del aliento con ^{13}C en pacientes con rosácea.
3. Determinar la presencia de anticuerpos contra *Helicobacter pylori* por la técnica de ELISA en un grupo de personas aparentemente sanas.
4. Determinar la presencia de *Helicobacter pylori* en personas aparentemente sanas por medio de la prueba del aliento.
5. Determinar la positividad a la prueba del aliento por separado en los diferentes tipos, subtipos y variantes encontradas en los pacientes con rosácea estudiados.
6. Determinar la frecuencia del antecedente familiar de rosácea en los pacientes en estudio.
7. Analizar los aspectos epidemiológicos del grupo de pacientes estudiados: edad, sexo, tiempo de evolución, topografía y morfología de las lesiones.

V. MATERIAL Y MÉTODOS

Lugar y tiempo

El estudio se realizó en el Centro Dermatológico "Dr. Ladislao de la Pascua" y la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas del Hospital de Pediatría del CMN SXXI, durante el período comprendido del 1º diciembre del año 2002 al 30 octubre del 2003.

Diseño

Estudio descriptivo, prospectivo, transversal y comparativo

Tamaño de la muestra

Se estudiaron 44 pacientes con rosácea provenientes de la consulta externa del Centro Dermatológico "Dr. Ladislao de la Pascua" y 28 personas sanas.

Población de estudio

Criterios de inclusión

- Hombres o mujeres mexicanos con diagnóstico clínico de rosácea facial, mayores de 20 años y menores de 70 años de edad.
- Contar con el consentimiento informado para participar en el estudio.
- Pacientes con rosácea con o sin sintomatología ácido péptica
- Pacientes con rosácea persistente o recurrente sin tratamiento sistémico para rosácea durante los últimos 3 meses previos al estudio.
- Pacientes con rosácea recurrente o persistente en tratamiento tópico

Criterios de exclusión

-Pacientes con diagnóstico de enfermedad ácido péptica y/o infección por *Helicobacter pylori* que se encuentren en tratamiento antibiótico y antiácido durante los últimos 3 meses.

-Pacientes con algún proceso infeccioso a cualquier nivel que amerite tratamiento antibiótico durante los últimos 3 meses previos al estudio.

-Pacientes en tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la bomba de protones, bloqueadores H₂ de la histamina, antiácidos y subsalicilato de bismuto en los últimos 3 meses previos al estudio.

-Pacientes con diagnóstico de dermatitis perioral o dermatitis rosaceiforme secundarias a la aplicación de esteroides (interrogatorio y cuadro clínico).

-Pacientes con hipersensibilidad previa a claritromicina, amoxicilina, subsalicilato de bismuto, inhibidores de la bomba de protones.

-Pacientes embarazadas o en período de lactancia.

-Pacientes portadores de inmunodeficiencias, enfermedad autoinmune (interrogatorio), urticaria, vasculitis, insuficiencia renal crónica, insuficiencia hepática, neoplasia, diarrea crónica severa, embarazo.

Criterios de eliminación

-Pacientes que no acepten continuar con el estudio.

-Pacientes que desarrollen en el transcurso del estudio alguna enfermedad distinta o requieran tratamiento antibiótico diferente al requerido en la erradicación del *Helicobacter pylori* que interaccione con la biodisponibilidad o farmacocinética de los fármacos erradicadores.

- Padecimiento asociado grave que amerite salir del estudio.
- Inconstancia del paciente en la participación en el estudio.

Grupo control

Criterios de inclusión

- Personas aparentemente sanas mayores de 20 años y menores de 70 años de edad que acepten participar en el estudio.

Criterios de exclusión

- Personas sanas que no acepten participar en el estudio.
- Personas que deseen participar en el estudio pero que presenten sintomatología ácido péptica, *Helicobacter pylori* por prueba del aliento, anticuerpos y/o endoscopia; urticaria, dermatitis atópica, enfermedades autoinmunes;
- Personas que hayan recibido tratamiento antibiótico, antiinflamatorios no esteroideos y/o antiácidos en los últimos 3 meses
- Personas con alguna alteración en los exámenes de laboratorio (BH, QS, P

VI. DESCRIPCION DEL ESTUDIO

La selección de los pacientes se realizó por medio de muestreo no probabilístico de casos consecutivos. Los pacientes evaluados en la consulta externa dermatológica con diagnóstico clínico de rosácea en cualquiera de los diferentes estadios evolutivos fueron referidos a los investigadores. Los pacientes que reunieron los criterios de inclusión fueron incluidos en el estudio.

El diagnóstico de rosácea se realizó clínicamente por medio de 2 observadores basándose en los criterios del Comité Nacional de Rosácea.

El grupo control se constituyó por pacientes sanos que reunieron los criterios de inclusión y se interesaron en participar en el estudio.

A cada uno de los participantes se les informó claramente el objetivo del estudio y otorgaron su consentimiento informado por escrito (anexo 1).

Se reunieron por separado los pacientes con rosácea y los participantes sanos.

A los enfermos se les realizó una historia clínica dermatológica completa y un cuestionario que incluyó todas las variables que utilizamos en el estudio (anexo 2).

A los participantes sanos se les realizó una historia dermatológica y general.

A los participantes de los dos grupos se les tomaron muestras de sangre venosa por punción, sin anticoagulante, las cuales se centrifugaron inmediatamente, los sueros obtenidos se enviaron al laboratorio para la determinación de anticuerpos contra *Helicobacter pylori* por la técnica de ELISA. También se les realizó la prueba del aliento con carbono 13 (¹³C).

De forma complementaria a los pacientes con rosácea se les solicitó determinación de una biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática, grupo sanguíneo, y una biopsia de superficie de las lesiones de rosácea. A los pacientes del grupo control, se les realizó una biometría hemática, química

sanguínea y pruebas de función hepática para descartar alguna patología desconocida por el paciente.

VII. METODO DE TOMA DE MUESTRAS, PROCESAMIENTO Y LECTURA

Prueba de ELISA

1. Se toma una muestra de sangre venosa por punción y se coloca en un tubo de ensaye sin anticoagulante.
2. La sangre obtenida se centrifuga y se separa el suero.
2. A los sueros obtenidos se les determinan anticuerpos IgG contra antígenos de *Helicobacter pylori* por medio de la técnica de ELISA.
3. La técnica de ELISA se realiza de la siguiente forma:
 - a. Los depósitos o posillos en la superficie de una microplaca se cubren con 0.5 microgramos de una preparación de antígenos celulares intactos.
 - b. Cada una de las muestras de suero se analizan a una dilución de 1:1,000
 - c. Se utilizan anticuerpos monoclonales tipo IgG conjugados con fosfatasa alcalina a una dilución de 1:1000
 - d. Se usa como sustrato el *p*-nitrofenilfosfato
 - e. La absorción se lee a 405nm en un analizador iEMS.
 - f. Los resultados se reportan en números. Una prueba es positiva si tiene un valor igual o mayor a 1.

Prueba del aliento con Carbono 13

1. Los pacientes deben tener ayuno al menos de 6 horas antes del estudio y conocimiento del procedimiento.
2. Se utiliza un equipo Isomed (Madrid, España)
3. Se realiza una toma basal de una muestra del aliento a cada uno de los pacientes a través de soplar con un popote en dos tubos de 20 ml los cuales se mantienen cerrados una vez realizada la toma de la muestra.
4. Posteriormente los pacientes ingieren almidón y 75mg de urea marcada con ^{13}C diluidos en 50ml de agua simple.
5. Se realiza la segunda toma de muestra del aliento 30 minutos después con exactitud de la misma forma.
6. Obtenidas las 4 muestras, 2 basales y 2 post-ingestión de urea marcada con ^{13}C para cada uno de los pacientes, se analizan en un espectrofotómetro de masas (ABCA).
7. Se considera una prueba del aliento positiva si los valores son mayores o iguales a 5

VIII. VARIABLES DEL ESTUDIO

Independientes

Sexo, edad, fototipo

Helicobacter pylori

Dependientes

Rosácea

Prueba del aliento con carbono 13.

Prueba de ELISA para *Helicobacter pylori*

IX. METODOS MATEMÁTICOS PARA EL ANÁLISIS DE LOS DATOS

Se realizarán tablas de múltiples entradas para anotar los datos demográficos y los resultados de la muestra, para las variables de intervalo se calculará el promedio y desviación estándar. Las variables categóricas se expresarán en proporciones y sus intervalos de confianza de 95%. La comparación entre grupos se realizará a través de la prueba de χ^2 . La comparación entre los diferentes estadios se realizará por medio de la U Mann Whitney.

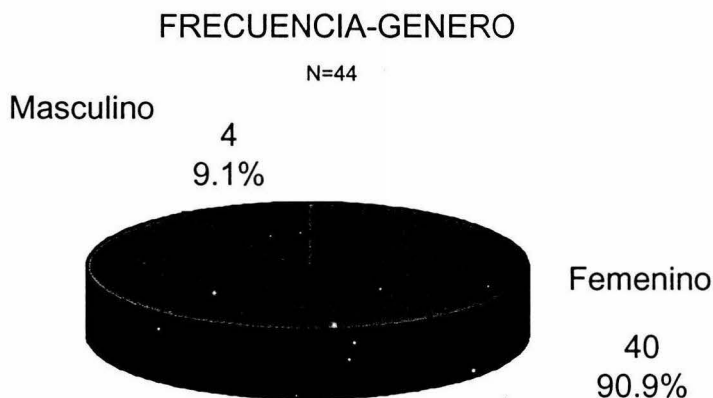
RESULTADOS

GRUPO DE PACIENTES CON ROSÁCEA

1. Distribución por género y edad

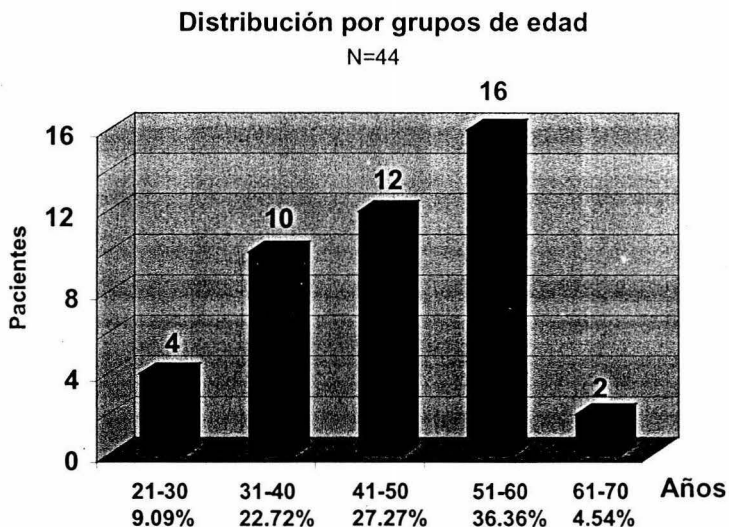
El estudio nos muestra que del total de pacientes con rosácea, 40 fueron mujeres (90.9%) y 4 hombres (9.1%). El rango de edad fluctuó entre los 21 a 63 años (media de 45 años) con una desviación estándar de 10.88. (Gráfica No.1)

Gráfica No. 1. Distribución por género



La distribución por grupo de edad evidencia que la rosácea fue más frecuente en el rango de edad de 51 a 60 años en 16 paciente (36.36%), seguido del grupo de 41 a 50 años con 12 pacientes (27.27%) y del grupo entre 31 a 40 años con 10 pacientes (22.72%). Considerando que el 86.35% de los pacientes

se ubican entre los 31 y 60 años de edad. La rosácea fue menos frecuente en los grupos en los extremos de edad, entre los 21 y 30 años con 4 pacientes (9.09%), y entre los 61 y 70 años de edad con 2 pacientes (4.54%). (Gráfica No.2)



Fuente: Consulta externa del CDP

Gráfica No.2

2. Estadio

El estadio de la rosácea que predominó fue el tipo II o papulopustular con 34 pacientes (77.3%), seguido del estadio I o eritemato-telangiectásico con 8 pacientes (18.2%), el estadio menos frecuente fue el III o rinofima que se observó sólo en 2 pacientes (4.5%).

El estadio IV (rosácea ocular) que ha sido señalado recientemente por algunos autores se observó en pacientes en los estadios I, II y III. Siempre se

presentó como signo secundario a las lesiones en la piel, motivo por el que no lo mencionaremos por separado.

El sexo en el que predominó el rinofima fue el masculino en un 100%.

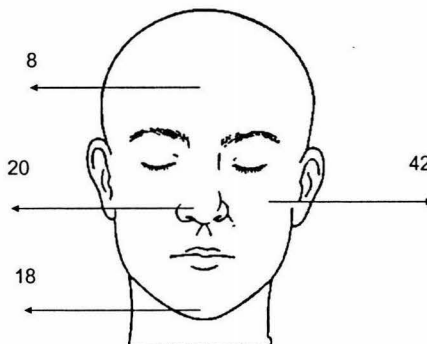
Tabla No. 3. Estadio

	FRECUENCIA	PORCIENTO	VALOR %	ACUMULATIVO %
1	8	18.2	18.2	18.2
2	34	77.3	77.3	95.5
3	2	4.5	4.5	100.0
Total	44	100.0	100.0	

3. Topografía

La dermatosis afectó más frecuentemente las mejillas en 42 pacientes (95.5%), pero sólo fue exclusiva de ellas en 12 (27.3%), ya que 10 (22.7%) también presentaron lesiones en mejillas, nariz y mentón; 8 (18.2%) en mejillas y nariz; 8 (18.2%) las presentaron en mejillas, nariz, frente y mentón; en 2 pacientes (4.5%) la nariz fue la única región afectada. (Figura No.2)

Fig. No.2. Topografía,



4. Morfología

Las lesiones elementales observadas fueron el eritema, telangiectasias, pápulas y neoformaciones. En 34 pacientes (77.3%) la dermatosis es polilesional, constituida por eritema, telangiectasias y pápulas; 8 pacientes (18.2%) presentaron sólo eritema; y 2 (4.5%) presentaron rinofima únicamente.

La cantidad de las pápulas fue leve en 6 pacientes (13.6%), moderada en 17 (38.6%), y severa en 11 (25%).

5. Tiempo de evolución de la rosácea

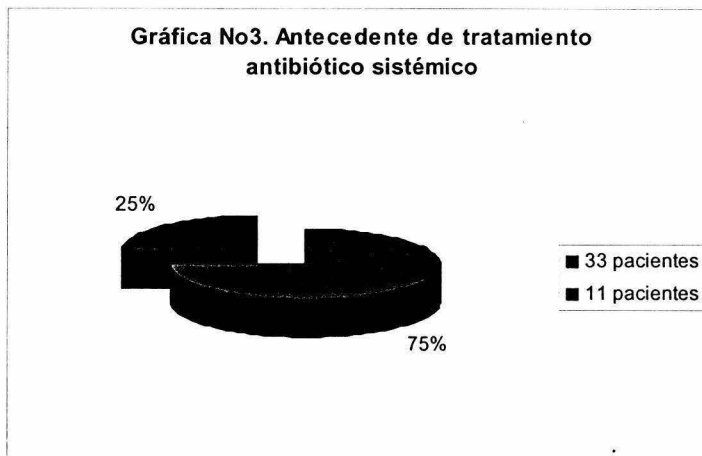
La evolución de la rosácea en los pacientes fluctuó entre 1 año y 15 años, el tiempo mínimo fue de un año y el máximo fue de 15 años, con una media de 7 años. El porcentaje más alto se encontró entre los 5 a 9 años de evolución con 16 pacientes (36.36%). (Tabla No. 4)

Tabla No.4. Tiempo de evolución de la rosácea

Evolución-años	Mínimo	Máximo	Media	Moda
1 a 15 años	1 año	15 años	7 años	7 años

6. Antecedente de tratamiento con antibiótico sistémico

Treinta y tres pacientes (75%) en algún momento de la enfermedad (más de 3 meses antes del estudio) recibieron tratamiento antibiótico sistémico principalmente con tetraciclinas por 6 a 8 semanas en una o más ocasiones con una respuesta parcial o ausencia de respuesta; 11 pacientes(25%) no recibieron tratamiento antibiótico sistémico en algún momento.



7. Antecedente de tratamiento antibiótico tópico

41 pacientes (93.2%) recibieron tratamiento antibiótico tópico durante la evolución de la enfermedad con respuesta parcial o ausente. Los antibióticos más frecuentemente utilizados fueron eritromicina y metronidazol. Tres pacientes (6.8%) nunca recibieron tratamiento tópico, pero si recibieron tratamiento antibiótico por vía oral.

8. Fototipo cutáneo

El fototipo cutáneo predominante según la clasificación de Fitzpatrick fue el IV en 23 pacientes (52.3%), seguido del fototipo III en 17 pacientes (38.6%), el menos frecuente fue el fototipo II observado sólo en 4 pacientes (9.1%). No observamos fototipos de piel I y V en el grupo de casos.(Tabla No.4).

Tabla No.5. Fototipo cutáneo

	FRECUENCIA	PORCIENTO	VALOR %	% ACUMULATIVO
1	0	0	0	0
2	4	9.1	9.1	9.1
3	17	38.6	38.6	47.7
4	23	52.3	52.3	100.0
5	0	0	0	
Total	44	100.0	100.0	

9. Antecedente familiar de rosácea

La frecuencia de rosácea en familiares de primera línea estuvo presente en 5 pacientes (11.4%), no hubo dicho antecedente en 39 pacientes (88.6%). Ninguno de los pacientes presentó el antecedente de rosácea en familiares de segunda línea.(Tabla No.5)

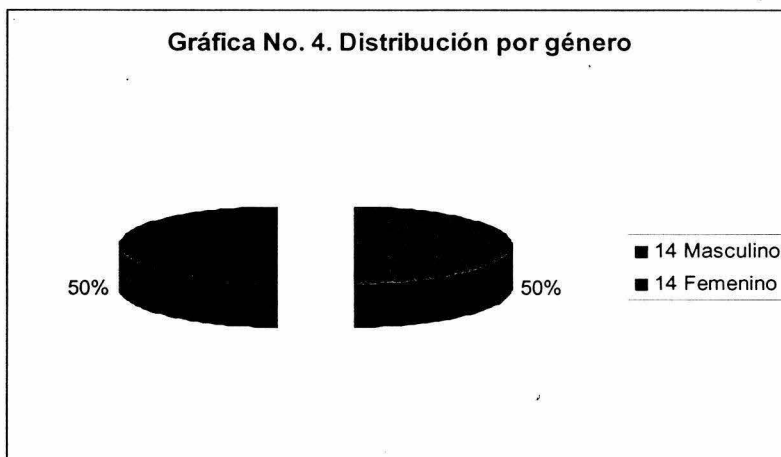
Tabla No.6 .Antecedentes heredo-familiares

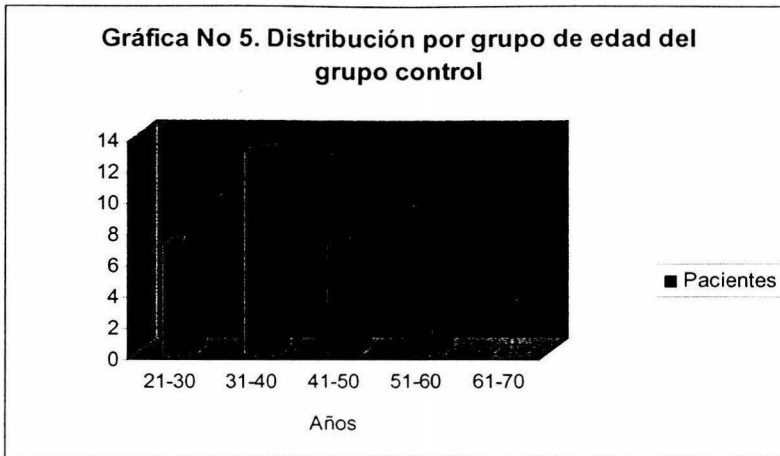
	FRECUENCIA	%	VALOR %	%ACUMULATIVO
1	5	11.4	11.4	11.4
2	39	88.6	88.6	100.0
Total	44	100.0	100.0	

10. Distribución por género y edad del grupo control

Se estudiaron 14 hombres y 14 mujeres, el rango de edad fue de 24 a 57 años (media de 33 años)

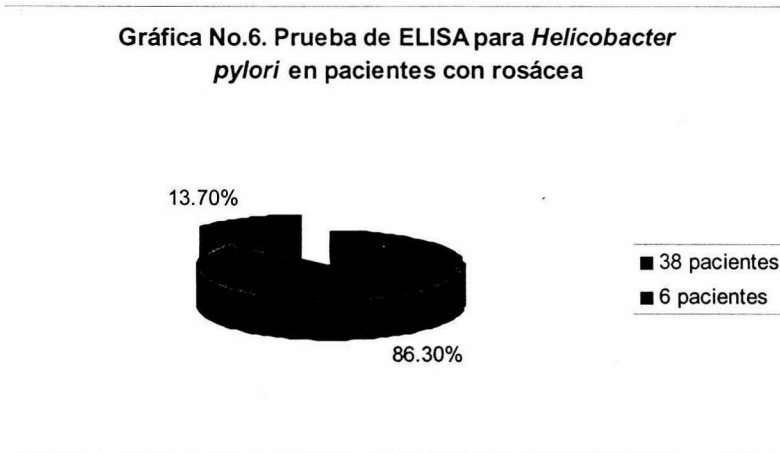
La distribución por grupo de edad muestra que el mayor porcentaje se encontró entre los 31 a 40 años; 7 pacientes se encontraron en el rango entre 21 a 30 años de edad (25%); 13 pacientes entre los 31 a 40 años (46.42%); 7 (25%) en el grupo de 41 a 50 años; 1 paciente en el rango de 51 a 60 años (3.6%). No existieron pacientes en el rango de 61 a 70 años de edad.





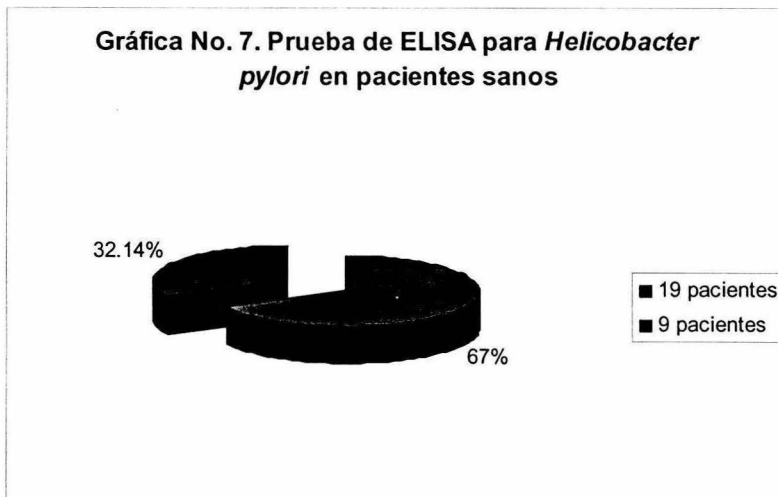
11. Prueba de ELISA para *Helicobacter pylori* en pacientes con rosácea

De 44 pacientes con rosácea 38 (86.3%) presentaron prueba de ELISA positiva y en 6 (13.7%) la prueba fue negativa.



12. Prueba de ELISA para *Helicobacter pylori* en pacientes sanos

De los 28 pacientes sin rosácea 19 fueron positivos a la prueba de ELISA (67.86%), y 9 (32.14%) fueron negativos, estos datos coinciden con lo reportado en la literatura mexicana en población sana. (Gráfica No. 7)

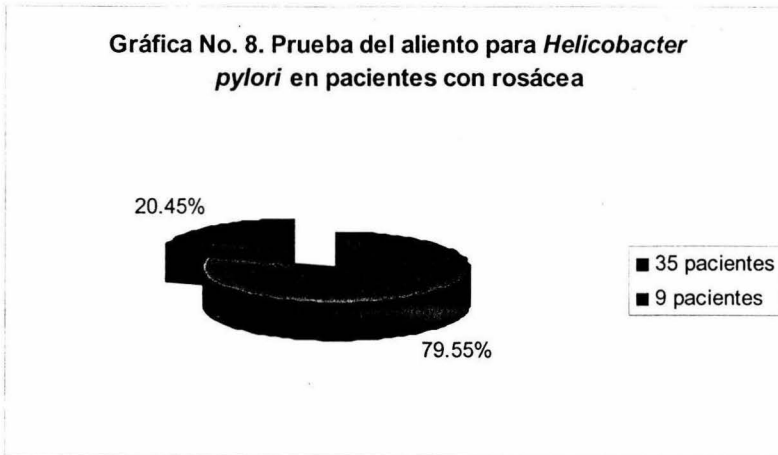


13. PRUEBA X^2

Se realizó la prueba de X^2 para comparar los resultados de la prueba de ELISA entre los dos grupos, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas ($p=0.059$).

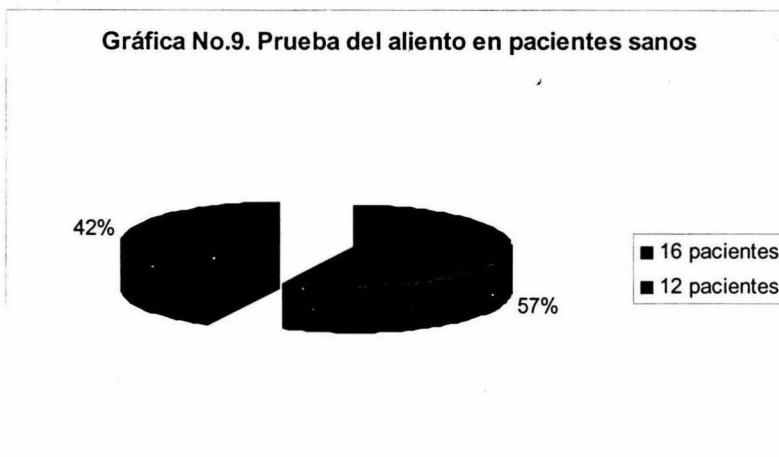
13. Prueba del aliento para *Helicobacter pylori* en pacientes con rosácea

La prueba fue positiva en 35 pacientes con rosácea (79.55%) y negativa en 9 pacientes (20.45%). (Gráfica No.8)



14. Prueba del aliento para *Helicobacter pylori* en pacientes sanos

La prueba del aliento fue positiva en 16 pacientes sanos (57%) y fue negativa en 12 (42.85%). (Gráfica No 9)



15. Prueba X2 para prueba del aliento

Se realizó la comparación de los resultados de la prueba del aliento entre el grupo de pacientes con rosácea y el de pacientes sanos, obteniéndose un nivel de significancia de 0.041 que nos indica que existe diferencia estadísticamente significativa entre los grupos.

16. Razón de momios (OR)

Para conocer la fuerza de la asociación entre la presencia de *Helicobacter pylori* y la rosácea se utilizó la razón de momios (OR), cuyo resultado fue de 3 para la prueba de ELISA y de 2.9 para la prueba del aliento, estos datos muestran que los pacientes con *Helicobacter pylori* tienen mayor riesgo tener rosácea o mejor dicho exacerbación de la rosácea o rosácea papulopustular si tienen *Helicobacter pylori* positivo. Aunque determinamos la OR no podemos hablar de causalidad ya que como sabemos la rosácea es un síndrome en donde participan diversos factores como la luz solar, agentes vasodilatadores, probablemente otros agentes microbianos y entonces la determinación de estos datos formarían parte de otro estudio de factores de riesgo asociados a la rosácea.

17. Prueba del aliento para *Helicobacter pylori* en los diferentes estadios de la rosácea

Debido a que la prueba del aliento tiene una alta sensibilidad y especificidad en la determinación de la actividad del *Helicobacter pylori* nosotros consideramos prudente analizar la positividad en los diferentes estadios de la rosácea.

Al comparar la positividad entre los tres estadios de forma global (1=eritematotelangiectásica, 2=papulopustular y 3=rinofima) observamos diferencia estadísticamente significativa entre los 3 grupos $p=0.000$ con una desviación estándar de 2.

Comparamos por separado la positividad a la prueba del aliento en el grupo de pacientes con rosácea eritematotelangiectásica con el grupo de rosácea papulopustular mediante la prueba de U de Mann-Whitney observando diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ($p=0.000$)

También se comparó el grupo de rosácea papulopustular con el grupo de rinofima obteniéndose diferencia estadísticamente significativa ($p=0.005$).

Por otro lado, se comparó el grupo de pacientes con rosácea eritematotelangiectásica con el grupo de rinofima, no existiendo diferencia estadísticamente significativa en la positividad a la prueba del aliento entre los dos grupos ($p=0.759$).

Tabla No. 7. Prueba de Mann-Whitney

ESTADIO ALIENTO ¹³ C/Hp		PROMEDIO	SUMA
1	8	11.38	91.00
2	34	23.88	812.00
Total	42		

DISCUSION

La rosácea puede considerarse un síndrome por su asociación con numerosos factores que la desencadenan o la exacerban, algunos autores destacan, el fototipo cutáneo, factores físicos como la radiación solar, factores neurogénicos y la susceptibilidad genética, entre otros.

Recientemente se ha estudiado la asociación del báculo *Helicobacter pylori* y la rosácea, el mecanismo etiopatogénico se desconoce. Aunque la infección por el *Helicobacter pylori* se considera exclusiva de la mucosa gástrica, estudios realizados en los últimos años sugieren su participación en la enfermedad coronaria, aterosclerosis y algunas enfermedades dermatológicas.

En los pacientes con rosácea e infectados con el *Helicobacter pylori* es posible que la gastrinemia, la elevación de prostaglandina E2 y los mediadores vasoactivos, desencadenen eritrosis facial; por otro lado la activación de citocinas como IL-alfa1, FNT alfa, IL-6 y principalmente IL-8 tienen una función proinflamatoria que se sugiere contribuye a las manifestaciones inflamatorias de la rosácea.

Debido a que la participación del *Helicobacter pylori* en la etiopatogenia de la rosácea es controversial y a que la mayor parte de los estudio se han realizado en países desarrollados y con un fototipo cutáneo I y II, consideramos de utilidad confirmar o descartar esta asociación en pacientes mexicanos, con características socioeconómicas, demográficas, de educación en salud, y raciales diferentes a las estudiadas por otros autores.

A pesar de que la prevalencia de la infección por el *Helicobacter pylori* es alta en nuestro país, en el estudio se observó mayor frecuencia de la infección por el *Helicobacter pylori* en la población con rosácea en comparación con la población aparentemente sana, mediante la determinación de la prueba del aliento ($p=0.041$). Esta diferencia no se observó cuando se determinó la infección a través de la determinación de anticuerpos ($p=0.059$). Puede considerarse que la población aparentemente sana estuvo en contacto con el báculo en algún momento de su vida y ha creado anticuerpos, sin embargo no presenta infección activa. La prueba del aliento positiva se relaciona con infección activa.

El grupo de pacientes con rosácea lo separamos en sus diferentes estadios, al comparar la frecuencia de la infección activa entre los 3 grupos, sí observamos diferencia estadísticamente significativa siendo mayor la infección en el grupo de pacientes con rosácea papulopustular ($p=0.000$ y $p=0.005$), lo que nos sugiere que el *Helicobacter pylori* puede tener una acción proinflamatoria, sin embargo, la interpretación de los resultados no es fácil y falta muchos por estudiar.

Este trabajo muestra al igual que en la literatura internacional que la rosácea es más frecuente en mujeres y el rinofima predomina en hombres. Esto coincide con los resultados del estudio seroepidemiológico de la infección por el *H pylori* realizado por Torres y colaboradores en población mexicana, en el cual observan de forma significativa mayor infección en mujeres.

El grupo de edad en el que predominó la rosácea fue de los 31 a 60 años, esto puede tener relación con la presencia del *Helicobacter pylori*, ya que si bien la infección se adquiere en la infancia, se trata de un báculo con acción patogénica

lenta, y es posible que la acción proinflamatoria se correlacione con la intensidad de la colonización y con la cepa infectante *cag A +*.

A diferencia de otros estudios el fototipo cutáneo en el que predominó la rosácea fue el fototipo IV, este resultado se puede explicar por el fototipo más frecuente en México, sin embargo, es de considerar que en una piel menos clara sería más difícil que el paciente notara la dermatosis y no acudiera a consulta. Por lo que podemos suponer que existen otros factores de gran peso en la etiopatogenia de la rosácea.

El estudio no mostró aumento en el antecedente de rosácea en los familiares en primera o segunda línea de los pacientes con rosácea.

La ausencia de sintomatología ácido péptica en la mayor parte de los pacientes con rosácea no descarta la infección activa ya que una gran proporción de pacientes pueden estar infectados y ser asintomáticos, además es de considerar que sólo el 15% de los pacientes infectados por el *Helicobacter pylori* desarrolla úlcera y entonces existan otros factores su etiopatogenia.

Nosotros clasificamos de forma práctica a la rosácea en tres estadios, basándonos en la propuesta del Comité Nacional de Rosácea Americano, considerándolo útil. Actualmente las telangiectasias no se consideran en la clasificación ya que se pueden observar en pacientes en todos los estadios y no siempre están presentes.

Consideramos un estudio útil que mostró diferencias con respecto a otros estudios, aunque el número de pacientes estudiados no es muy grande.

Falta mucho por investigar y este estudio descriptivo puede considerarse como la base para la realización de otros protocolos de estudio en la línea de la rosácea que contribuyan en mejorar la calidad de vida de los pacientes con rosácea.

CONCLUSIONES

1. Los grupos de edad más afectados por la rosácea fueron el de 51 a 60 años con 16 pacientes (36.36%), seguido del grupo de 41 a 50 años con 12 pacientes (27.27%).
2. El sexo predominante fue el femenino con 40 pacientes (90.9%).
3. El tiempo de evolución de la dermatosis fluctuó entre 1 a 15 años, aunque el porcentaje más alto se observó entre los 5 a 9 años de evolución con 16 pacientes (36.36%).
4. El fototipo cutáneo más afectado fue el IV con 23 pacientes (52.3%), seguido del fototipo III con 17 pacientes (38.6%).
5. Aunque se considera que existe un factor de susceptibilidad nosotros encontramos el antecedente de rosácea en familiares de primera línea y segunda línea sólo en 5 pacientes (11.4%).
6. El subtipo más frecuente de rosácea fue papulopustular con 34 pacientes (77.3%).
7. En el grupo de pacientes con rosácea la prueba del aliento fue positiva en un 79.55% de los casos (35 pacientes), en comparación con el grupo de pacientes sanos en donde se observó en el 57% (16 pacientes). Esto

habla de la validez de nuestro estudio, así como de infección activa por el *Helicobacter pylori*.

8. La presencia de anticuerpos contra *Helicobacter pylori* fue más alta en el grupo de pacientes con rosácea en un 86.3%.
9. La presencia de anticuerpos contra *Helicobacter pylori* fue menor en el grupo de pacientes sanos: 67.86%.
10. El análisis estadístico nos reportó que los pacientes con rosácea tienen con más frecuencia infección activa por el *Helicobacter pylori* en comparación con el grupo de pacientes sanos ($p=0.041$)
11. La positividad a los anticuerpos en ambos grupos no mostró diferencia estadísticamente significativa. Lo que nos sugiere que ambos grupos han tenido contacto con el *Helicobacter pylori*, sin embargo no todos desarrollan infección activa.

COMENTARIO

El resultado de esta investigación apoya la hipótesis propuesta, ya que nos confirma que la presencia del *Helicobacter pylori* es más frecuente en pacientes con rosácea, comparado con una población aparentemente sana.

Los resultados obtenidos en este estudio sugieren que la presencia del báculo *Helicobacter pylori* en los pacientes con rosácea exacerba las manifestaciones clínicas e incluso impide la resolución de la dermatosis.

Anexo No 1

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

México, D.F. a ____ de ____ del 2003.

Por medio de la presente acepto participar en el estudio "niveles de anticuerpos contra *Helicobacter pylori* y prueba del aliento en pacientes con rosácea del Centro Dermatológico "Dr. Ladislao de la Pascua".

Siendo yo un(a) paciente con rosácea, se me ha informado en que consiste mi padecimiento. Así también que en la rosácea participan muchos factores precipitantes y desencadenantes, los que debo evitar siempre para mi mejoría. Por otro lado, muchos de los factores que hacen que las lesiones persistan o recurran no se conocen bien. Del tal forma, el estudio pretende conocer la asociación de la rosácea y el báculo *Helicobacter pylori*, el cual puede estar participando como factor que aumenta las lesiones y el cual también se ha asociado a gastritis y úlcera péptica.

Considero que el estudio contribuirá en la investigación de la rosácea y de encontrarse dicha asociación, ayudará al médico a ofrecer un mejor tratamiento a mi persona y a otros pacientes con rosácea, con una respuesta posiblemente más duradera.

Se me ha informado que se me tomará una muestra de sangre y se me pedirá soplar en dos tubos en los que se recolectará el aliento y posteriormente tomaré una solución y 30 minutos después soplaré en un tubo que recolectará el aliento.

Declaro que he sido informado(a) de todos los posibles riesgos y beneficios que tendré al participar en el estudio.

Los investigadores responsables del estudio me informarán de los resultados, en el entendido de que si resulta positiva la prueba significa que estoy infectado(a) por la bacteria *Helicobacter pylori* y si así lo deseo solicitaré tratamiento de erradicación de la bacteria, el cual no será solventado económicamente por el estudio (es opcional).

Los investigadores me han asegurado que recibiré información detallada sobre las dudas que tenga en cualquier momento del estudio y que estoy en mi derecho de abandonar el estudio en cualquier momento si así lo deseo y esta decisión no afectará la atención que recibo por parte del Centro Dermatológico "Dr. Ladislao de la Pascua".

Nombre del paciente _____

Firma _____

Investigador _____

Testigo _____

ANEXO No 2

CUESTIONARIO

-Datos personales

Folio

Nombre

Edad

Sexo

Ocupación

Teléfono

-Fototipo cutáneo

I II III IV V

-Tiempo de evolución

<1 año (1) 1-5 (2) 6-10 (3) 10-15 (4) >15 años

-Personalidad 1 2 3 4

-Protección solar si no

-Aseo facial 1 2 3 4 veces

-Hacinamiento en la infancia si no (3 personas)

-Nivel socioeconómico en la infancia 1 2 3 4 5

-Antecedente de tratamiento tópico si no
Cual _____

-Antecedente de tratamiento sistémico para rosácea si no

-Estadio rosácea I II III

-Tipo de piel seboreica alípica normal

-Prueba de ELISA Positiva Negativa

-Prueba del aliento Positiva Negativa

-Fecha de estudio

BIBLIOGRAFIA

1. Reborá A. Rosácea. *J Arch Dermatol* 1987;88:56s-59s
2. Arenas R. *Dermatología: Atlas, diagnóstico y tratamiento*. 2ª edición. 1996. Mc GRAW-HILL. Pp:493-497.
3. Plewig J, Jansen T. Rosacea In: Feedberg IM, Elsen AZ, Wolff K, et al, ed. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 5th ed. New York: Mc Graw-Hill. 1999: 785-794.
4. Méndez E. Rosácea. Estudio de 30 casos. Tesis de Postgrado en Dermatología. Centro Dermatológico Pascua. 1985.
5. Goldsmith A. The ocular manifestation of rosacea. *Br J Dermatol* 1953;65:448-57.
6. Fry L, Swann J. Gastrocamera studies in rosacea. *Br J Dermatol*. 1968;80:737-39.
7. Knight A. A follow-up of tetracycline-treated rosacea with special reference to rosacea-keratitis. *Br J Dermatol*.1975;93:577-80.
8. Sneddon I. A clinical trial of tetracycline in rosacea. *Br J Dermatol*. 1996;78:649-652.
9. Katz A. Rosacea: epidemiology and patogénesis. *J Cutan Med Surg*. 1998;2(Suppl 4):S5-S10.
10. McDonnell KK, Tomecki KJ. Rosacea: an update. *Cleve Clin J Med*. 2000;67(8):587-90.

11. Berg M, Liden S. An epidemiological study of rosacea. *Acta Derm Venereol.* 1989, 69:419-423.
12. Pereira J. Rosácea. Artigo de Revisão. *An Bras Dermatol.* 1998;69(1):38-45.
13. Rosen T, Stone M. Acne rosacea in blacks. *J Am Acad Dermatol.* 1987;17(1):70-3.
14. Jansen T, Plewig G. Rosácea: classification and treatment. *J Royal Soc Med.* 1997;90: 144-150.
15. Wilkin J, Chairman D, Detmar M, et al. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. *J. Am Acad Dermatol.* 2002;46: 584-587.
16. Landow K. Unraveling the mystery of rosacea. *Postgraduate Medicine.* 2002;112.
17. Wilkin J. Rosácea. *Int Soc Tropical Dermatol.* 1983;23:393-400.
18. Wilkin J. Rosácea. Pathophysiology and Treatment. *Arch Dermatol* 1994; 130:359-362.
19. Marks R. Concepts in the pathogenesis of rosacea. *Br J Dermatol.* 1968;80:170-77.
20. Wilkin JK. Flushing reactions: consequences and mechanisms. *Ann Intern Med.* 1981;95:468-76.
21. Kürkcöglü N, Alaybeyi F, Turkey A. Substance P immunoreactivity in rosacea. *JAAD.* 1991;25:725-26.
22. Wilkin JK. Vasodilatador rosacea. *Arch Dermatol.* 1980,116:598.

23. Neumann E, Frithz A. Capillaropathy and capillaroneogenesis in the pathogenesis of rosacea. *Int J Dermatol.* 1998;37:263-6.
24. Mortimer P, Simmonds R, Rezvani M, et al. The measurement of skin lymph flow by isotope clearance: reliability, reproducibility, injection dynamics, and the effect of massage. *J Invest Dermatol.* 1990;95:677-682.
25. Ryan TJ. Structure and function of lymphatics. *J Invest Dermatol.* 1989;93:18S-24S.
26. Penneys NS. Factor XIII expression in the skin: observations and a hypothesis. *J Am Acad Dermatol.* 1990;22:484-88.
27. Ryan TJ. Biochemical consequences of mechanical forces generated by distention and distortion. *J Am Acad Dermatol.* 1989;21:115-30.
28. Rice W, Weiss S. Regulation of proteolysis at the neutrophil-substrate interface by secretory leukoprotease inhibitor. *Science.* 1990;249:178-81.
29. Duvanel T, Auckenthaler R, Rohner P, et al. Quantitative cultures of biopsy specimens from cutaneous cellulitis. *Arch Intern MED.* 1989;149:293-6.
30. Koch AE, Polverini PJ, Kunkel S, et al. Interleukin-8 as a macrophage-derived mediator of angiogenesis. *Science.* 1992;258:1798-1801.
31. Logan A. Angiogenesis. *Lancet.* 1993;341:1467-68.
32. Pajarre R. Scanning Electron Microscopy of *Demodex Brevis* (folliculorum). *Acta Dermatovener (Stockholm).* 1997;57:529-531.
33. Robinson T. *Demodex folliculorum* and Rosacea. *Arch Dermatol.* 1965;92:542-545.

34. Aylesworth R, Vance J. Demodex folliculorum and Demodex brevis in cutaneous biopsies. J Am Acad Dermatol. 1982;7(5):583-9.
35. Ramalet A, Perroulaz G. Rosacea: histopathologic study of 75 cases. Ann Dermatol Venereol. 1988;115(8):801-6.
36. Forton F, Song M. Limitations of standardized skin surface biopsy in measurement of the density of Demodex folliculorum. Br J Dermatol. 1998;139(4):697-700.
37. Erbagci Y, Ozgoztasi O. The significance of Demodex folliculorum density in rosacea. Int J Dermatol. 1998;37(6):421-5.
38. Bonnar E, Eustace P, Powell F. The Demodex mite population in rosácea. J Am Acad Dermatol. 1993;28:443-8.
39. 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.
40. Roihu T, Kariniemi A. Demodex mites in acne rosacea. J Cutan Pathol. 1998;25(10):550-2.
41. Amichai B, Grunwald M, Aminoach J, Halevy S. Granulomatous rosacea associated with Demodex folliculorum. Int J Dermatol. 1992;31(10):718-9.
42. Gutiérrez R. *Demodex* en personas con piel sana y rosácea facial. Tesis de Postgrado en Dermatología. Centro Dermatológico "Dr. Ladislao de la Pascua". 2003.
43. Panconesi E, Cossidente A. A psychosomatic approach to dermatologic cosmetology. Int. J Dermatol. 1983;22:449-53.

44. Marshall B, Warren J. Unidentified curved bacillus on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*. 1983;1:1273-5.
45. Marshall BJ. *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenetro* 1994;89:s116-28.
46. Blaser Mj. *Helicobacter pylori* and pathogenesis of gastroduodenal inflammation. *J Infect Dis*. 1990;161:626-633.
47. Ernst P, Cowe S. How does *Helicobacter pylori* cause mucosal damage? The inflammatory response. *Gastroenterology* 1997;113:533-42.
48. NIH Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *JAMA* 1994;272:65-69.
49. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht consensus report. *Gut* 1997;41:8-13.
50. Blaser M. Hypotheses on the Patogenesis and Natural History of *Helicobacter pylori*-Induced Inflammation. *Gastroenterology* 1992;102:720-727.
51. Crabtree J, Shallcross T. Tumor necrosis factor alpha secretion by *Helicobacter pylori* colonized gastric mucosa. *Gut* 1991(in press)
52. Shimoyama N, Fukuda S, Tanaka M, et al. Evaluation of the Clinical Relevance of the iceA1 Gene in Patients with *Helicobacter pylori* Infection in Japan. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:36-9.
53. Taylor D, Blaser M. The Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Epidemiologic Reviews*. 1991;13:42-57.

54. Graham D, Malaty H, Evans D, et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an Asymptomatic Population in the United States. *Gastroenterology* 1991;100:1495-1501.
55. Torres J, Leal Y, Pérez G, et al. A Community-Based Seroepidemiologic Study of *Helicobacter pylori* Infection in Mexico. *JID* 1998;178:1089-1094.
56. Thomas JE, Gibson GR, Darboe MK, et al. Isolation of *Helicobacter pylori* from human faeces. *Lancet* 1992;340:1194-5.
57. Kraiden S, Fuksa M, Anderson J, et al. Examination of human stomach biopsies, saliva, and dental plaque for *Campylobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 1989;27:1397-8.
58. Drumm B, Pérez G, Blazer M, Sherman P. Itrafamilial clustering of *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 1990;322:359-363.
59. Klein PD, Graham DY, Gaillour A, et al. Water source as risk factor for *Helicobacter pylori* infection in Peruvian children. *Lancet* 1991;337(8756):1503-6
60. Mendall M, Goggin P, Molineaux N, Levy J, et al. Childhood living conditions and *Helicobacter pylori* seropositivity in adult life. *Lancet*. 1992;339:897-8.
61. Galpin O, Whitaker C, Dubiel A. *Helicobacter pylori* infection and overcrowding in childhood. *Lancet*. 1992;339:619.
62. Dehesa M. Métodos de diagnóstico en infección por *Helicobacter pylori*. *Rev Gastroenterol Mex* 1993;58:87-95.

63. Di Silvio M, Larisch J, Dibildox M, et al. La prueba de aliento como método diagnóstico no invasivo en infección por *Helicobacter pylori*. Rev Gastroenterol Mex 1998;63(3):135-142.
64. Torres J, Carmolina M, Pérez G. Validation of the String test for the Recovery of *Helicobacter pylori* from Gastric Secretions and Correlation of Its Results with Urea Breath Test Results, Serology, and Gastric pH Levels. J Clin Microbiol 2001;39:1650-51.
65. Yañez P, Madrazo A, et al. Comparison of Invasive and Noninvasive Methods for the Diagnosis and Evaluation of Eradication of *Helicobacter pylori* Infection in Children. Archives of Medical Research.2000;31:415-421.
66. Atherton J, Spiller R. The urea breath test for *Helicobacter pylori*. Gut 1994;35:723.
67. Goodwin CS, Blincow ED, Warren JR, et al. Evaluation of cultural techniques for isolation of *Campylobacter pyloridis* from endoscopic biopsies of gastric mucosa. J Clin Pathol 1985;38:1127.
68. Misawa H, Kikuchi S. Insufficient diagnostic accuracy of imported serological kits for *H pylori* infection in Japanese population. Diagn Microbiol Infect Dis 2000;36:95-9.
69. Rollán A, Giancaspero R, Arrese M, et al. Accuracy of Invasive and Noninvasive Tests to Diagnose *Helicobacter pylori* Infection after Antibiotic Treatment. Am J Gastroenterol.1997; 92: 1268-1274.
70. Reborá A, Drago F, Picciotto A. *Helicobacter pylori* in Patients with Rosacea. Am J Gastroenterology. 1994;89:1603-4.

71. Suárez R, Medina S, Trasobares L, García M. Rosacea y *Helicobacter pylori*. Estudio de 27 casos. Actas Dermosifil 1999;90:162-166.
72. Kolibasova K. Eradication of *Helicobacter pylori* as the Only Successful Treatment in Rosacea. Arch Dermatol;132:1393.
73. Sakurane M, Shiotani A, Furukawa F. Therapeutic Effects of Antibacterial Treatment for Intractable Skin Disease in *Helicobacter pylori* Positive Japanese Patients. J Dermatol. 2002;29:23-27.
74. Lawrence Ch, Witkowski J. Acne rosacea and *Helicobacter pylori* betrothed. J Dermatology 1995; 34: 236.
75. Sharma V, Lynn A, Kaminski M, et al. 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;93:220-222.
76. Jones M. *Helicobacter pylori* in Rosacea: Lack of an Association. Arch Dermatol.1998;134: 511.
77. Bamford J, Tilden R, Blankush J. Effect of Treatment of *Helicobacter pylori* Infection on Rosacea. Arch Dermatol;135:659-663.
78. Emad M, Oien K, Murray L, et al. Increased Prevalence of Precancerous Changes in Relatives of Gastric Cancer Patients: Critical Role of *Helicobacter pylori*. Gastroenterology 2000;118:22-3.
79. Wotherspoon A, Doglioni C, Diss T, et al. Regression of primary low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. Lancet 1993;342:575-77.

80. Gratton D. The many faces of rosacea. *J Cutan Med Surg.* 1998;2 (Suppl 4):S2-4
81. Chen D, Crosby D. Periorbital edema as an initial presentation of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:346-8.
82. Plewig G, Jansen T, Kligman A. Pyoderma Faciale. *Arch Dermatol.* 1992;128:1611-1617.
83. González U, Cristóbal G. Rosácea esteroide (dermatitis rosaceiforme por esteroides). *Piel.* 1993;8:516-522.
84. Helm K, Menz J, Gibson L, Dicken Ch. A clinical and histopathologic study of granulomatous rosacea. *Acad Dermatol* 1991;25:1038-43.
85. Kligman AM. Ocular rosacea: current concepts and therapy. *Arch Dermatol.* 1997;133(1):89-90.
86. Abbruzzese M, Allevato M. Tetraciclinas: efectos no antibióticos. *Act Terap Dermatol* 2001;24:332-338.
87. Plewing G. Antiinflammatory effects of antimicrobial agents: An in vivo study. *J Invest Dermatol* 1975;65:532-536.
88. Martin R. Effects of tetracyclines on leukotaxis. *J Infect Dis.* 1974;129:110-115.
89. Miyachi Y. Efect of antibiotics on the generation of reactive oxygen species. *J Invest Dermatol* 1986;86:449-453.
90. Saihan E, Burton J. A double blind trial of metronidazole versus oxytetracycline therapy for rosacea. *Br J Dermatol* 1980;102:443-45.
91. Pye R, Burton J. Treatment of rosacea by metronidazole. *Lancet.* 1976;1:1211-12.

92. Dahl M, Katz I, Krueger G, et al. Topical Metronidazole Maintains Remissions of Rosacea. Arch Dermatol. 1998;134:679-683.
93. Maddin S. A comparison of topical azelaic acid 20% cream and topical metronidazole 0.75% cream in the treatment of patients with papulopustular rosacea. J Am Acad Dermatol 1999;40:961-5.
94. Montes L. Topical treatment of acne rosacea with benzoyl peroxide acetone gel. Cutis 1983;32:185.
95. Signore R, Park T. A Pilot Study of 5 Percent Permethrin Cream Versus 0.75 Percent Metronidazole Gel in Acne Rosacea. Cutis 1995;56:177-79.
96. Goldman D. Tacrolimus ointment for the treatment of steroid-induced rosacea: A preliminary report. J Am Acad Dermatol. 2001;44:995-8.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**