



PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

**HELICOBACTER PYLORI COMO FACTOR ASOCIADO EN PACIENTES
CON ROSÁCEA**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO
CIRUJANO**

AUTOR

DIEGO FERNANDO PAREDES VINUEZA

DIRECTORA

DRA. LUZ MARÍA DRESENDÖRFER

DIRECTOR METODOLÓGICO

DR. LUIS ESCOBAR

QUITO 2016

DEDICATORIA

A mi madre, luz de mi camino y motor de mi vida.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar a Dios, cuyos planes son perfectos siempre y definitivamente el plan de vida que ha escrito para mí ha sido el mejor. Nunca me ha dejado desmayar y ha permanecido junto a mí en este arduo camino.

A mi madre, por su paciencia, sus consejos y su infinito amor. Me ha enseñado que no hay adversidad que no se pueda vencer, que la perseverancia y la constancia es la clave para conseguir el éxito y que la humildad debe ir acompañada de él. Definitivamente es mi ejemplo y le agradezco por ser siempre mi apoyo incondicional.

A la Dra. Luz María Dressendörfer, por su ayuda y guía en este trabajo. Recuerdo que su cátedra fue una de las primeras que recibí en la carrera y me siento agradecido de que haya puesto en mí una semilla de conocimiento.

ÍNDICE DE CONTENIDO

Resumen	1
Abstract	4
Capítulo 1.- Introducción a la rosácea	7
1.1 Definición de rosácea	7
1.2 Epidemiología de la rosácea	7
1.3 Fisiopatología de la rosácea	8
1.3.1 Disregulación del sistema inmune	9
1.3.1.1 Microorganismos	10
1.3.1.1.1 Demodex folliculorum	11
1.3.1.1.2 Staphylococcus epidermidis	13
1.3.1.1.3 Helicobacter pylori	14
1.3.1.2 Luz Ultravioleta.....	14
1.3.2 Disregulación neurogénica.....	15
1.4 Criterios diagnósticos y manifestaciones clínicas de los subtipos de rosácea	17
1.4.1 Rosácea eritemotelangiectásica.....	18
1.4.2 Rosácea papulopustular	19
1.4.3 Rosácea fimatosa	20
1.4.4 Rosácea ocular.....	21
1.5 Diagnóstico diferencial.....	23
1.6 Tratamiento.....	24
1.6.1 Educación del paciente	24
1.6.2 Cuidado de la piel.....	24

1.6.3 Tratamientos farmacológicos	25
1.6.3.1 Tratamientos tópicos.....	26
1.6.3.2 Tratamientos orales o sistémicos.....	30
1.6.3.3 Consenso para el tratamiento de rosácea de la Sociedad Americana de acné y rosácea	32
Capítulo 2.- Helicobacter pylori	34
2.1 Biología	34
2.2 Epidemiología	34
2.3 Virulencia	35
2.3.1 Supervivencia al medio ácido del estómago	35
2.3.2 Movimiento rápido a través del epitelio del estómago.....	36
2.3.3 Unión a los receptores de las células del individuo afectado.....	36
2.3.4 Daño en las células por secreción de toxinas	37
2.4 Enfermedades clínicas.....	37
2.4.1 Generalidades de las enfermedades gastrointestinales relacionadas con H. pylori	38
2.4.1.1 Dispepsia	39
2.4.2 Relación clínica y fisiopatológica del Helicobacter pylori con la rosácea	40
2.5 Diagnóstico de Helicobacter pylori	42
2.6 Tratamiento	42

Capítulo 3.- Rosácea y Helicobacter pylori: evidencia científica	44
Capítulo 4.- Metodología	48
4.1 Justificación	48
4.2 Problema de investigación.....	48
4.3 Objetivos.....	49
4.4 Hipótesis	49
4.5 Operacionalización de variables	50
4.6 Universo y muestra.....	50
4.7 Tipo de estudio.....	51
4.8 Análisis de variables de confusión	51
4.9 Criterios de inclusión y exclusión	52
4.10 Técnicas, instrumentos y fuentes	54
4.11 Plan de análisis de datos	57
4.12 Aspectos bioéticos.....	58
Capítulo 5.- Resultados	60
5.1 Variable sexo y rosácea	60
5.2 Variable edad y rosácea.....	61
5.3 Variable antígeno de Helicobacter pylori y rosácea	62
5.4 Variable dispepsia y rosácea.....	63
5.5 Variable antígeno de Helicobacter pylori y dispepsia.....	64
Capítulo 6.- Discusión	65

Capítulo 7.- Conclusiones y recomendaciones	68
Conclusiones.....	68
Recomendaciones	69
 Bibliografía.....	 70
 Anexos	 76
Anexo 1 Historia clínica.....	76
Anexo 2 Test rápido de dispepsia	77
Anexo 3 Consentimiento informado	78
Anexo 4 Formulario de consentimiento	79
 Lista de imágenes	
Imagen 1 Demodex folliculorum.....	12
Imagen 2 Rosácea eritemotelangiectásica	18
Imagen 3 Rosácea papulopustular	19
Imagen 4 Rosácea fimatosa.....	20
Imagen 5 Rosácea ocular.....	21
Imagen 6 Prueba de Antígeno de H. pylori	56
 Lista de figuras	
Figura 1 Etiología de la rosácea.....	8
Figura 2 Péptidos antimicrobianos.....	9

Figura 3 Cambio de catelicidina a LL-37.....	10
Figura 4 Papel de los microorganismos en rosácea	11
Figura 5 Demodex folliculorum en piel normal y en piel con rosácea.....	13
Figura 6 Papel de la luz ultravioleta.....	15
Figura 7 Disregulación neurogénica de la piel	16
Figura 8 Resumen del consenso para el tratamiento de rosácea.....	33
Figura 9 Hipótesis de la relación de H. pylori y rosácea.....	41
Figura 10 Tamaño de la muestra.....	51
Figura 11 Prueba de Helicobacter pylori en heces	56
Figura 12 Porcentaje de rosácea según sexo	60
Figura 13 Porcentaje de rosácea según intervalo de edad.....	61
Figura 14 Prevalencia de H. pylori en casos y controles	62
Figura 15 Porcentaje de dispepsia en casos y controles.....	63
Figura 16 Relación entre dispepsia y H. pylori	64

Lista de tablas

Tabla 1 Criterios Diagnósticos de Rosácea.....	17
Tabla 2 Subtipos de rosácea, signos clínicos y fisiopatología.....	22
Tabla 3 Rosácea y enfermedades relacionadas.....	23
Tabla 4 Listado de los principales medicamentos	25
Tabla 5 Medicamentos tópicos en rosácea	29
Tabla 6 Medicamentos orales o sistémicos en rosácea	31
Tabla 7 Causas de dispepsia	39

Tabla 8 Prueba diagnósticas para H. pylori.....	42
Tabla 9 Tratamiento de H. pylori.....	43
Tabla 10 Variables	50
Tabla 11 Operacionalización de las principales variables.....	57
Tabla 12 Frecuencia de rosácea según sexo	60
Tabla 13 Variable sexo según rosácea	60
Tabla 14 Media de la variable edad	61
Tabla 15 Frecuencia de rosácea según la edad	61
Tabla 16 Variable antígeno de H. pylori según rosácea.....	62
Tabla 17 Variable dispepsia según rosácea.....	63
Tabla 18 Variable antígeno de H. pylori según dispepsia.....	64

GLOSARIO DE TÉRMINOS

RET: Rosácea eritemotelangiectásica

RPP: Rosácea papulopustular

RF: Rosácea fimatosa

RO: Rosácea ocular

KLK5: Calicreína 5

MMP: Metaloproteínasa de matriz

TLR2: Receptor tipo Toll 2

TRPV: Receptor vaniloide

TRPA: Canal de anquirina

UV: Ultravioleta

ROS: Especie reactiva de oxígeno

FDA: *Food and Drug Administration USA*

VacA: Citotoxina vacuolizante

CagA: Gen asociado a la citotoxina

RESUMEN

La rosácea es un trastorno crónico de la piel, que afecta principalmente a la cara, abarca varios signos cutáneos como eritema, telangiectacias, pápulas, pústulas y lesiones oculares. Su fisiopatología en cuanto a los desencadenantes es aún desconocida. Se sabe que varios microorganismos como el *Demodex folliculorum* ya tienen su papel en la fisiopatología, pero recientes estudios muestran que existe una relación entre *Helicobacter pylori* y rosácea, especialmente por una alta prevalencia de esta bacteria en los pacientes con la enfermedad y porque una vez que se les administra medicación para erradicar el *Helicobacter* mejoran las lesiones de la piel. En nuestro medio no hay estudios que demuestren asociación entre *Helicobacter* y rosácea.

Objetivo

El principal objetivo fue comparar la prevalencia de *Helicobacter pylori* en pacientes con rosácea atendidos en una consulta dermatológica privada de las Torres Médicas del Hospital Metropolitano en Quito versus los pacientes sin rosácea de la población general. También, se comparó la prevalencia de dispepsia como sintomatología asociada a *H. pylori*.

Método

Se realizó un estudio de casos y controles, con muestreo aleatorio simple. La muestra se calculó en 25 pacientes con rosácea que cumplían los criterios de inclusión y 50 controles (1:2) que cumplían los criterios seleccionadores. Se les realizó el test rápido de dispepsia y la prueba del antígeno de *H. pylori* en heces. Se estudió la variable rosácea en comparación con la edad, sexo, presencia de *H. pylori* y presencia de

dispepsia. El análisis estadístico se realizó en el programa EpiInfo 7®, se utilizó la medida de asociación Odds Ratio, la prueba de significancia chi cuadrado con corrección de Yates y el valor de p menor a 0,05.

Resultados

Variable sexo, edad y rosácea

En el grupo de pacientes con rosácea, 20 (80%) fueron mujeres y 5 hombres (20%), dando relación de 4:1. La media de edad en los casos fue de $55,7 \pm 11,8$ años y la media en los controles fue de $58,5 \pm 11,6$ años. El intervalo de edad donde se presentaron la mayoría de casos fue de 51 a 60 años (48%).

Variable presencia de Helicobacter pylori y rosácea

Dentro de los 25 casos, 10 (40%) presentaron el antígeno de Helicobacter pylori positivo y 15 (60%) presentaron el antígeno negativo. Mientras que, de los 50 controles, 22 (44%) presentaron el antígeno positivo y 28 (56%) negativo. Se obtuvo un OR de 0,84 con un IC 95% de 0,31 – 2,25 y un chi cuadrado con corrección de Yates de 0,0068 y un valor de p de 0,93.

Variable dispepsia y rosácea

De los 25 casos de rosácea, 9 (36%) presentaron dispepsia y 16 (64%) no la presentaron. Mientras que, de los 50 controles, 20 (40%) presentaron dispepsia y 30 (60%) no la presentaron. Se obtuvo un OR de 0,84 con un IC 95% de 0,31 – 2,25 y un chi cuadrado con corrección de Yates de 0,0070 y un valor de p de 0,93.

Variable dispepsia y presencia de Helicobacter pylori

De los 75 pacientes incluidos en el estudio, 29 (38,67%) presentaron dispepsia, de ellos 17 (58,62%) dieron positivo para H. pylori y 12 (41,38%) fueron negativos. Mientras que 46 de los 75 (61,33%) no presentaron dispepsia, y de ellos 15 (32,61%) fueron positivos para H. pylori y 31 (67,39%) fueron negativos. Se obtuvo un OR de 2,92 con un IC 95% de 1,11 – 7,66 y un chi cuadrado con corrección de Yates de 3,91 y un valor de p de 0,04.

Conclusiones y recomendaciones

El estudio demostró que no hubo asociación entre H. pylori y rosácea. La prevalencia de infección de Helicobacter pylori no fue significativamente mayor en los pacientes con rosácea en comparación con el grupo control.

Tampoco se demostró que los casos tengan más dispepsia. Sin embargo, si hubo asociación significativa entre dispepsia y H. pylori, lo que da a entender que un paciente con rosácea y dispepsia debe ser investigado de H. pylori

Se recomienda que se realice un estudio para investigar la prevalencia de rosácea en nuestro medio, evitando el subdiagnóstico y la confusión con otras patologías como el acné y así poder calcular una muestra más grande de casos que permita relacionarlos 1:1 con los controles.

Palabras clave: Rosácea, Helicobacter pylori, antígeno, dispepsia

ABSTRACT

Rosacea is a chronic skin disorder that mainly affects the face, with many cutaneous signs like erythema, telangiectacias, papules, pustules and eye damage. The triggers in the pathophysiology of this disease are still unknown. There are microorganisms like *Demodex folliculorum* that has a role in the pathophysiology, but recent studies show that there is a relationship between *Helicobacter pylori* and rosacea, due to this bacterium has a high prevalence in patients with rosacea and because when patients are treated with medication for *Helicobacter*, the skin lesions improve. In Ecuador, there aren't studies that show any connection between *Helicobacter* and rosacea.

Objective

The main objective was to compare the prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with rosacea versus patients without rosacea. This was tested in a department of dermatology in the Medical towers at the Metropolitan Hospital of Quito. Also, to compare the prevalence of dyspepsia associated with *H. pylori*.

Method

A case-control type study was conducted. The sample was calculated in 25 patients with rosacea and 50 controls who met the inclusion criteria. They were evaluated with a rapid test of dyspepsia and were investigated on *Helicobacter pylori* antigen in stool. The variable rosacea was compared with the variable sex, age, *Helicobacter pylori* infection and dyspepsia. The statistical analysis was performed on the EpiInfo 7

program. The measure of association was Odds Ratio and the measures of significance were chi square with Yates correction, t-student, and the p-value was less than 0.05.

Results

Variable sex, age and rosacea

In the rosacea group, 20 (80%) were female and 5 (20%) were male, with a relation of 4:1. The mean age of the cases was $55,7 \pm 11,8$ years and the mean age of the controls was $58,5 \pm 11,6$. The age range with more prevalence of rosacea was from 51 to 60 years (48%).

Variable *Helicobacter pylori* and rosacea

Of the 25 cases, 10 patients (40%) had positive *H. pylori* antigen and 15 patients (60%) had negative *H. pylori* antigen. On the other side, of the 50 controls 22 patients (44%) had positive *H. pylori* antigen and 28 patients (56%) had negative *H. pylori* antigen. (OR 0,84, IC 95%: 0,31-2,25, chi square with Yates correction: 0,0068 and p-value: 0,93).

Variable dyspepsia and rosacea

Of the 25 cases, 9 (36%) had dyspepsia and 16 (64%) didn't have it. While, as a result of the 50 controls, 20 (40%) had dyspepsia and 30 (60%) didn't have it. (OR 0,84, IC 95%: 0,31-2,25, chi square with Yates correction: 0,0070 and p-value: 0,93)

Variable dyspepsia and Helicobacter pylori infección

Finally, from the 75 patients, 29 (38,67%) had dyspepsia and in this group 17 had positive H. pylori antigen and 12 had negative H. pylori antigen. While, 46 didn't have dyspepsia and in this group 15 had positive H. pylori antigen and 31 had negative H. pylori antigen. (OR 2.92, IC 95%: 1,11-7,66, chi square with Yates correction: 3.91 and p-value: 0,04)

Conclusions and recommendations

The study demonstrated that there wasn't any relation between H. pylori and rosacea. Prevalence of H. pylori infection wasn't significantly higher in patients with rosacea than control group and the cases didn't have more prevalence of dyspepsia. Although, there was a significant connection between dyspepsia and H. pylori.

Other study should be conducted, to evaluated the real prevalence of rosacea and it have to avoid the sub diagnostic and the confusion with other illness like acne. So, with that result we can calculate other sample with more cases and compare them with the controls in a relation 1:1.

Key-words: Rosacea, Helicobacter pylori, antigen, dyspepsia

CAPÍTULO 1.- INTRODUCCIÓN A LA ROSÁCEA

1.1 DEFINICIÓN DE ROSÁCEA

La rosácea es un trastorno cutáneo crónico, clasificado como una dermatosis facial principalmente de las convexidades de la cara central (mejillas, barbilla, la nariz y la frente central), a menudo se caracteriza por remisiones y exacerbaciones. Sobre la base de los conocimientos actuales, se considera como un síndrome, que abarca varias combinaciones de signos cutáneos tales como enrojecimiento, eritema, telangiectasias, edema, pápulas, pústulas y lesiones oculares.^(1,2)

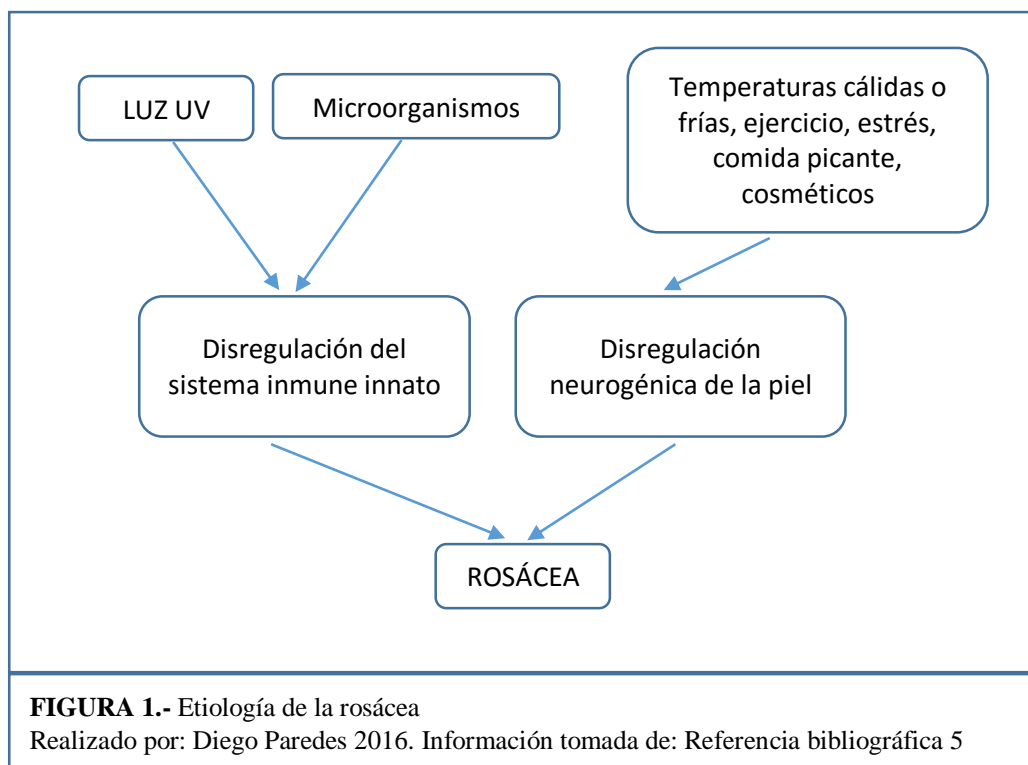
1.2 EPIDEMIOLOGÍA DE LA ROSÁCEA

La rosácea es más frecuente en personas de tez clara (fototipos I y II)⁽³⁾. su prevalencia es difícil de evaluar debido a sus manifestaciones clínicas variables. La estimación de la prevalencia de la rosácea en poblaciones de piel clara varía de 1 a 10% según un estudio realizado en Francia, por el servicio de dermatología del Hospital Henri Monro⁽⁴⁾. El pico de la gravedad está entre la tercera y cuarta década de vida, aunque la enfermedad se observa con frecuencia en los adultos mayores, y las mujeres son más afectadas que los hombres⁽⁵⁾. Los datos sobre incidencia de la rosácea en diferentes grupos raciales son variables y generalmente escasos, pero se puede decir que es mayor en personas de piel clara y en poblaciones asiáticas y menor en personas con tipos de piel más oscuras⁽¹⁾

1.3 FISIOPATOLOGÍA DE LA ROSÁCEA

La patogenia de la rosácea es multifactorial y depende del subtipo. Dentro de las etiologías principales se encuentran la luz ultravioleta, los microorganismos, y la exposición crónica y repetida a los factores desencadenantes de la rubefacción que son, por ejemplo: las temperaturas cálidas o frías, el ejercicio, el estrés, las comidas picantes y los cosméticos.⁽²⁾

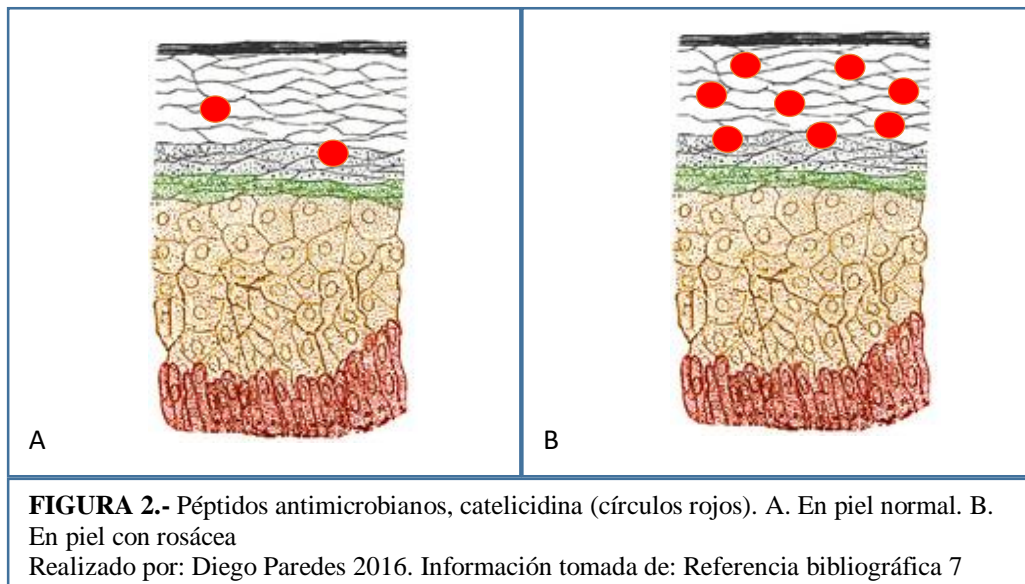
Sin embargo, las investigaciones recientes apuntan a que las diferentes etiologías, principalmente la luz ultravioleta y los microorganismos coinciden en la **disregulación del sistema inmune innato**, el cual desencadena la hiperreactividad vascular y el daño a la estructura o composición del tejido conjuntivo dérmico. (Fig.1) Mientras que los factores desencadenantes tienen que ver con una **disregulación neurogénica** en la piel.⁽⁵⁾



1.3.1 Disregulación del sistema inmune innato

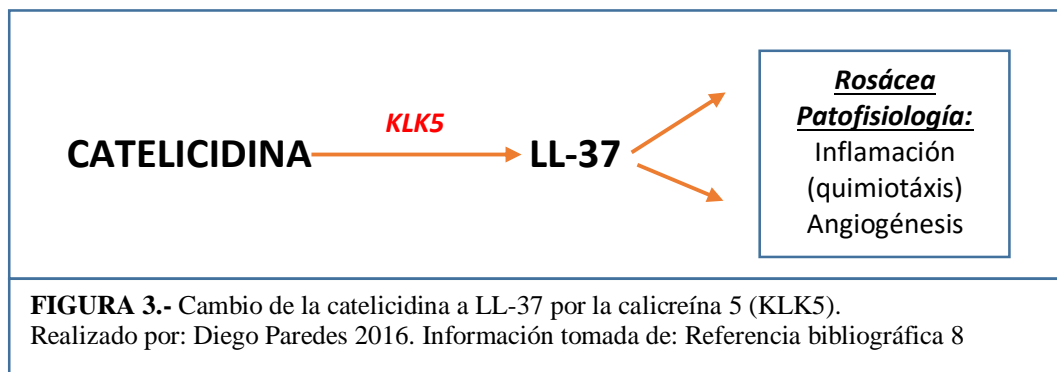
Para entender la forma de actuar de las etiologías, en primer lugar, hay que conceptualizar lo que significa la disregulación del sistema inmune en el caso de la rosácea.

En condiciones fisiológicas normales, la activación del sistema inmune innato conduce a un aumento controlado de ciertas citocinas y péptidos antimicrobianos (AMPs). Los péptidos antimicrobianos, son moléculas que se encuentran en los tejidos que ofrecen una barrera física contra la infección o daño de cualquier tipo. En este caso, la piel es la barrera física más grande en el ser humano y posee estas moléculas. Al principio se creía que solo tenían propiedades microbicidas, pero ahora se sabe que los AMPs ejercen actividades inmunomoduladoras y reparadoras de daño. Finalmente, dentro de la piel hay dos AMPs, las defensinas y la catelicidina.⁽⁶⁾



En los pacientes con rosácea se ha demostrado un aumento de la expresión del AMP catelicidina (Fig 2), y a más de ella también hay aumento de la calicreína 5 (KLK5)⁽⁷⁾,

enzima responsable del cambio de la catelicidina en su péptido activo que lo llamaron LL-37⁽⁸⁾ (Fig.3). Además de ser abundantes, las formas de KLK 5 y LL-37 presentes en la piel con rosácea difieren de los de la piel sana. En la piel con rosácea, LL-37 es procesada en fragmentos aún más cortos que regulan ciertos procesos, tales como quimiotaxis de leucocitos, angiogénesis y cambios en la matriz extracelular. La inyección de estos fragmentos del péptido LL-37 en ratones causa una respuesta similar a la rosácea lo que apoya su patogénesis.⁽⁹⁾

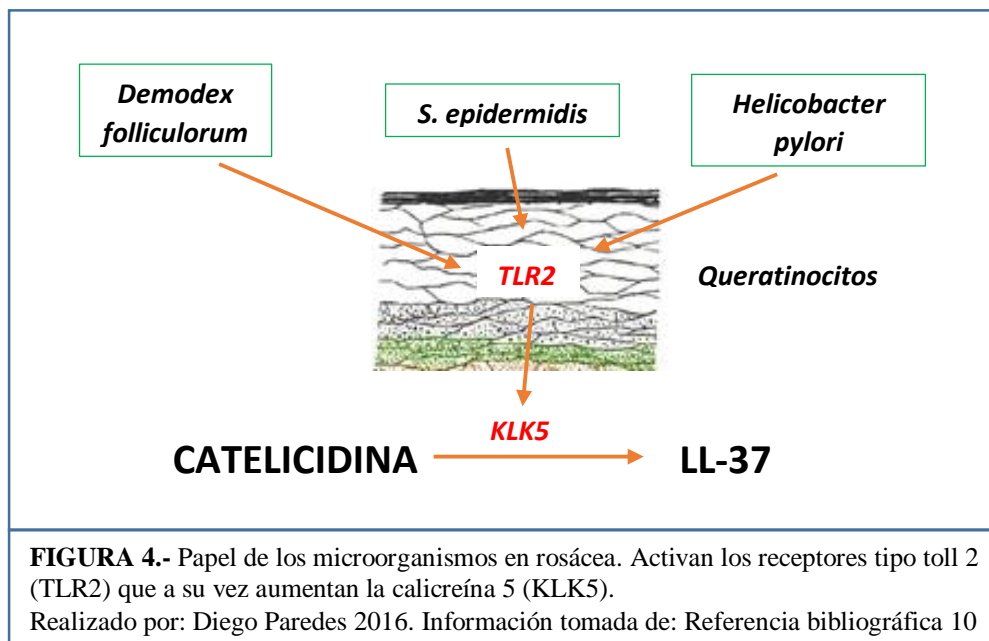


Estos resultados en la disregulación del sistema inmune innato ayudan a explicar las etapas finales en la patogénesis de la rosácea, que son responsables de algunas de las manifestaciones clínicas. Las etiologías que desencadenan esta disregulación son la luz UV y los microorganismos como el *Demodex folliculorum*, el *Staphylococcus epidermidis* y el *Helicobacter pylori*.⁽⁵⁾

1.3.1.1 Microorganismos

Los microorganismos han sido relacionados con la patogénesis de la rosácea. Existen unos receptores llamados tipo toll 2 (TLR2) en los queratinocitos, que se activan principalmente por moléculas estructurales de microorganismos propios de la

piel, como el *Demodex folliculorum* y el *Staphylococcus epidermidis*, y posiblemente patógenos fuera de la piel como el *Helicobacter pylori*⁽¹⁰⁾.(Fig.4) Los TLR2 una vez estimulados incrementan los niveles de KLK5 que degrada la catelicidina en su producto activo LL-37 que desencadena la sintomatología de la rosácea.



Varios estudios han reportado diferencias en la presencia y carga microbiana, de estos microorganismos, entre los pacientes con rosácea y sin rosácea.

1.3.1.1.1 *Demodex folliculorum*.

Demodex folliculorum es un ácaro saprofítico de la piel que comúnmente reside en las glándulas sebáceas de la piel sana. Su longitud es variable, de aproximadamente 0,06 a 0,4 mm. Su ciclo de vida es de 15 días, con una reproducción sexuada dentro del folículo piloso pasan de huevo a larva, a protoninfa, deutoninfa y luego en forma

adulta. El *D. folliculorum* se observa en la piel normal con una prevalencia de 100% y una densidad menor de 5 ácaro/cm² en la población adulta⁽¹¹⁾.

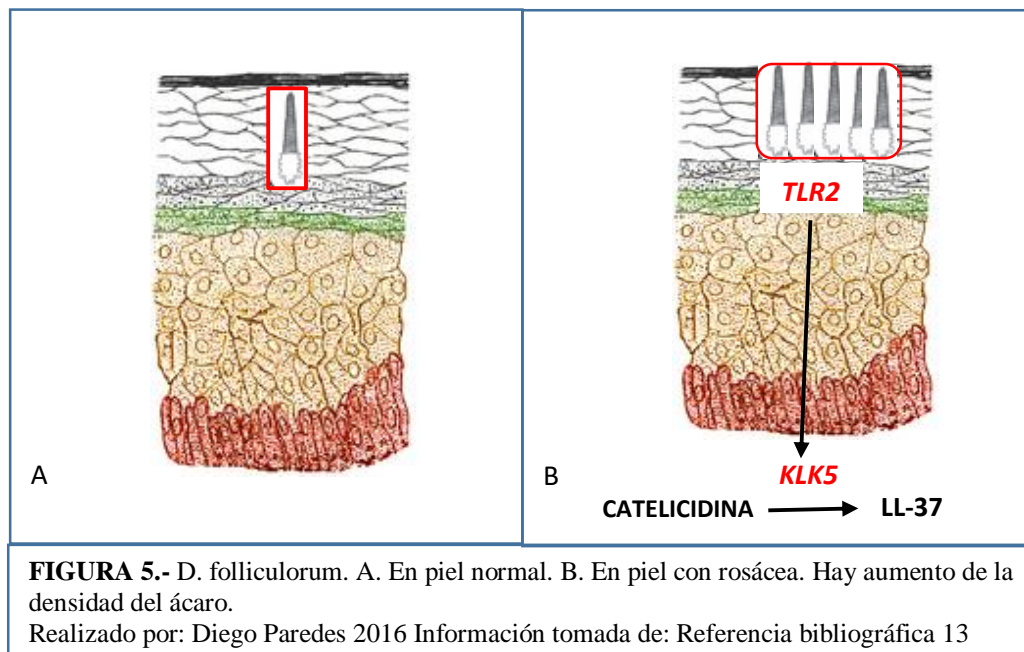


IMAGEN 1: *Demodex folliculorum* con Microscopio de Luz 40X. Paciente 51 años con rosácea papulopustular
Realizado por: Diego Paredes 2016

El ácaro se mueve con cuatro pares de patas, cada una de ellas con dos garras, las cuales son responsables de la erosión del epitelio. Se alimenta de los queratinocitos formando rupturas cutáneas que pueden llegar a la dermis⁽¹²⁾. Como la barrera cutánea se altera, los receptores tipo toll 2 son estimulados por los antígenos del ácaro que activan el sistema inmunitario humano⁽¹³⁾. Individuos con rosácea han demostrado tener una alta densidad de *Demodex* en la piel del rostro comparado con individuos sin rosácea. En un estudio, en el que aplicaron la biopsia estandarizada superficial de la piel encontraron que los pacientes con rosácea eritemotelangiectásica y papulopustular tuvieron un aumento de 5,7 veces la densidad de *Demodex folliculorum* en comparación con los controles sanos⁽¹⁴⁾. En otros estudios, se ha demostrado que una alta densidad de *Demodex* se considera cuando hay más de 5

ácaros por cm² de piel. Por ello en uno de ellos encontraron una media de 12,8 ácaros versus 0,7 ácaros en los pacientes control ($p < 0,001$)⁽¹⁵⁾.

Por lo tanto, el aumento de *Demodex folliculorum* es responsable de una abrasión micropermanente de la piel, lo que es probable que sea el origen de la hipersensibilidad en la rosácea (Fig.5). Pero además, se vio que el tratamiento de este ácaro no era suficiente para la mejoría clínica de la rosácea, lo que sugería que el *D. folliculorum* por sí solo no es el responsable de la patogénesis de la enfermedad.⁽¹⁶⁾



1.3.1.1.2 *Staphylococcus epidermidis*

El *Staphylococcus epidermidis* es una bacteria gram positiva, catalasa positiva y coagulasa negativa. Es la bacteria comensal más prevalente en la piel sana humana, que juega un papel fundamental en la defensa contra patógenos. Ciertas cepas de estas bacterias producen AMPs que inhiben el crecimiento de otras bacterias incluyendo el *Staphylococcus aureus*⁽¹⁷⁾. Pero los cultivos de la secreción de las pústulas de los

pacientes con rosácea papulopustular han demostrado que el *S. epidermidis* tiene diferentes características al que se encuentra en la piel normal. Por ejemplo, se ha visto que el *S. epidermidis* de la rosácea es beta-hemolítico en comparación con las propiedades no hemolíticas de los controles.⁽¹⁸⁾

Estos hallazgos sugieren que las cepas de *S. epidermidis* presentes en la piel de pacientes con rosácea pueden secretar factores de virulencia que no se ve en la piel sana. Estos factores pueden estimular el sistema inmune innato por medio de los TLR2, que conduce a la aparición o propagación de los síntomas de la rosácea.⁽¹⁹⁾

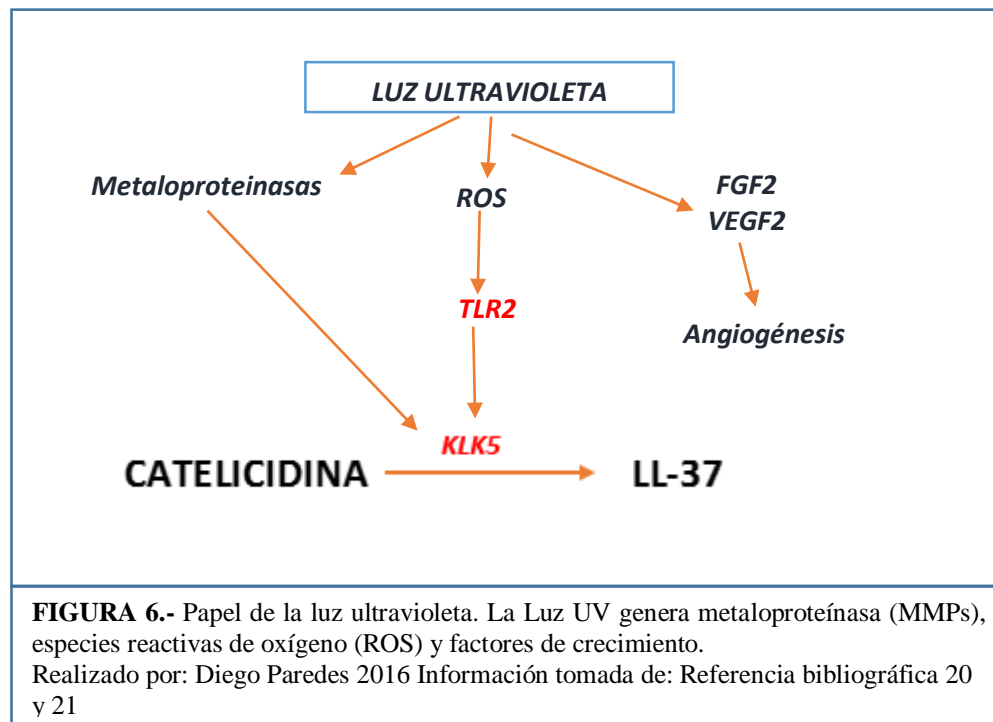
1.3.1.1.3 Helicobacter pylori

La hipótesis del papel fisiopatológico del *H. pylori* es que una vez que atraviesa la mucosa intestinal pone sus moléculas antigénicas en contacto con la circulación sistémica y el sistema inmune innato agravando la rosácea. (Ver Capítulo 2).

1.3.1.2 Luz ultravioleta

La radiación UV es el otro desencadenante del sistema inmune innato y puede empeorar los síntomas de la rosácea. La presencia de la elastosis solar en muestras de biopsias de piel obtenidas de pacientes con rosácea y la alta prevalencia de la rosácea entre las personas con piel clara también sugieren un papel para la radiación UV en la patogénesis de la enfermedad.⁽²⁰⁾ La luz UVA causa la sobreexpresión de metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMP), especialmente la MMP-9 que es la que más degrada la catelicidina (Fig.6). A su vez, se sabe que esta última

metaloproteinasa es secretada por la degranulación de los mastocitos que también una vez activados pueden secretar el LL-37 directamente sin necesidad de todo el proceso antes mencionado.⁽²¹⁾



La luz UVB, por otro lado, aumenta la producción y secreción del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF2) y del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF2) que contribuyen a la formación de telangiectacias en la rosácea.⁽²²⁾ Finalmente, la luz ultravioleta libera en la piel especies reactivas de oxígeno (ROS) que lleva nuevamente a la activación de los TLR2 (Fig.6) y desencadena toda la cascada inflamatoria.⁽²³⁾

1.3.2 Disregulación neurogénica de la piel

Es la segunda parte de la fisiopatología de la rosácea (Fig1). El hecho de que muchos de los factores desencadenantes de la rosácea, incluyendo los cambios de temperatura

y la comida picante, activan nervios sensoriales, alentó más la investigación sobre el papel del sistema nervioso de la piel en la rosácea. Dos subfamilias de receptores contribuyen a la patogénesis. El primer grupo son los receptores vaniloides (TRPV) que constan de 6 canales distintos, los primeros cuatro se encuentran activos en la rosácea. El primero de estos receptores, TRPV1, se expresa en nervios sensoriales y otras células no neuronales como los queratinocitos y juega un papel en la vasoregulación. El TRPV 2, 3 y 4 son activados por el aumento de la temperatura y producen también vasodilatación. Entonces, estos receptores se relacionan con el eritema de la rosácea. ⁽²⁴⁾

El segundo grupo consiste en los canales de anquirina (TRPA) que también se encuentra en neuronas sensoriales primarias y son termosensibles, pero también susceptibles a ciertas especias como el aceite de mostaza o el cinamaldehído, constituyente principal de la canela. Por esto, las comidas muy condimentadas son factores desencadenantes de la sintomatología de la rosácea. ⁽²⁵⁾

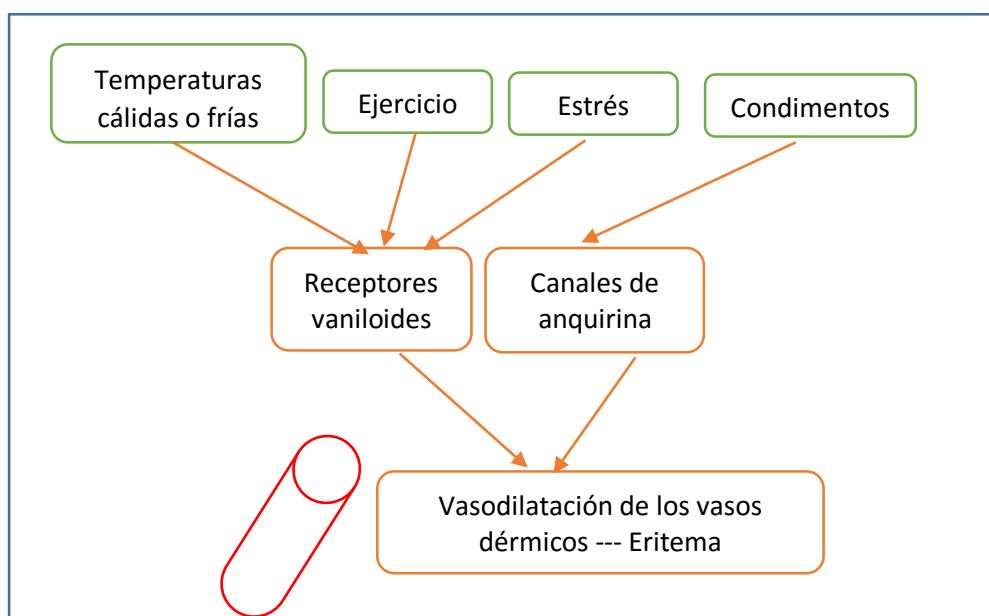


FIGURA 7.- Disregulación neurogénica de la piel.
Realizado por: Diego Paredes 2016 Información tomada de: Referencia bibliográfica 24 y 25

1.4 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LOS SUBTIPOS DE ROSÁCEA

En el 2002, el Comité de Expertos de la Sociedad Nacional de Rosácea desarrolló un sistema de clasificación para ayudar a estandarizar el diagnóstico entre clínicos e investigadores. El comité dividió los criterios diagnósticos de rosácea en características primarias y secundarias. La presencia de uno o más de las características primarias realiza el diagnóstico. Las características secundarias pueden o no estar presentes y en algunos casos puede ocurrir independientemente ⁽⁵⁾.

TABLA 1. Criterios Diagnósticos de Rosácea
Presencia de ≥ 1 de las siguientes características primarias
<ul style="list-style-type: none">• Rubor (eritema transitorio)• Eritema no transitorio• Pápulas y pústulas• Telangiectasias
Puede incluir ≥ 1 de las siguientes características secundarias
<ul style="list-style-type: none">• Quemazón o escozor, principalmente en la piel malar• Placas• Apariencia seca• Edema• Manifestaciones oculares• Localización periférica• Cambios fimatosos
Fuente: National Rosacea Society Expert Committee (5)

También el Comité describió cuatro subtipos de rosácea:

1. Rosácea eritemotelangiectásica
2. Rosácea papulopustular
3. Rosácea fimatosa
4. Rosácea ocular

1.4.1 Rosácea eritemotelangiectásica (RET)

El estado más temprano de la rosácea vascular es un rubor recurrente (flushing), que con el tiempo, se hace más duradero y termina siendo permanente. La RET se caracteriza por episodios de rubor y eritema facial central persistente. El eritema puede envolver también la periferia de la cara, orejas, y parte superior del cuello, pero menos en las áreas periorbitarias⁽²⁾. Las telangiectasias empiezan a formarse inicialmente en las narinas y luego en el resto de la nariz y mejillas. En algunos individuos se forman grandes arañas vasculares o angiomas papulosos de mayor tamaño. Parece que el tamaño de las telangiectasias está determinado en cierta medida por la cantidad de daño solar acumulado⁽¹⁾. El “flushing” o enrojecimiento está determinado por los desencadenantes y está comprobado que se asocia con la disregulación neurológica del sistema nervioso simpático que causa vasodilatación dérmica y es por esta vasodilatación que los pacientes tienen plenitud en las mejillas. Las telangiectasias en cambio se relaciona con los cambios angiogénicos que produce tanto la catelicidina degradada en LL-37 como la luz UV.^(22,24,25)



IMAGEN 2.- Rosácea eritemotelangiectásica. Paciente femenina de 37 años
Realizado por: Diego Paredes 2016

1.4.2 Rosácea papulopustular (RPP)

Las manifestaciones inflamatorias de la RPP son similares al del acné vulgar, y va desde pequeñas pápulas y pústulas a nódulos profundos persistentes. Como reflejo de la vasorreactividad de estos pacientes, las pápulas de rosácea son de un color rojo más intenso que las lesiones similares de acné vulgar. Además, a diferencia del acné, no se desarrollan alrededor de un comedón y los defectos de queratinización folicular no juegan ningún papel en la patogenia. Típicamente, la inflamación es mayor en las mejillas, pero también afecta al resto de la cara. En este tipo de rosácea puede presentarse una sensación de ardor y escozor en la cara, pero con menor frecuencia que en la rosácea eritemotelangiectásica^(1,2,5). Fisiopatológicamente se relaciona estrictamente con la disregulación del sistema inmune innato en cuanto a la producción de catelicidina y LL-37 cuyos fragmentos son inflamatorios, además de que los microorganismos colaboran con esta inflamación.⁽¹⁰⁾



IMAGEN 3.- Rosácea papulopustular. Paciente femenina de 67 años
Realizado por: Diego Paredes 2016

1.4.3 Rosácea fimatosa (RF)

La rosácea fimatosa se caracteriza por orificios foliculares expandidos, engrosamiento de la piel, nódulos y contornos irregulares de las superficies en las áreas convexas. Al principio la piel se vuelve ligeramente edematosa pero luego los poros se hacen más aparentes a medida que se acumulan detritos y gradualmente la superficie se va haciendo gruesa. Fisiopatológicamente, el proceso fimatoso consiste en un sobrecrecimiento sebáceo y según se va estableciendo se desarrolla una fibrosis acompañante. El LL-37 fragmentado altera la estructura de la matriz extracelular también relacionado con el proceso fimatoso. El fima se produce sobre todo en la nariz (rinofima), aunque también puede desarrollarse en el mentón (gnatofima), la frente (metofima), los párpados (blefarofima) y las orejas (otofima). Los hombres son más afectados por este tipo de rosácea, quizá por razones hormonales.^(1,2,6)

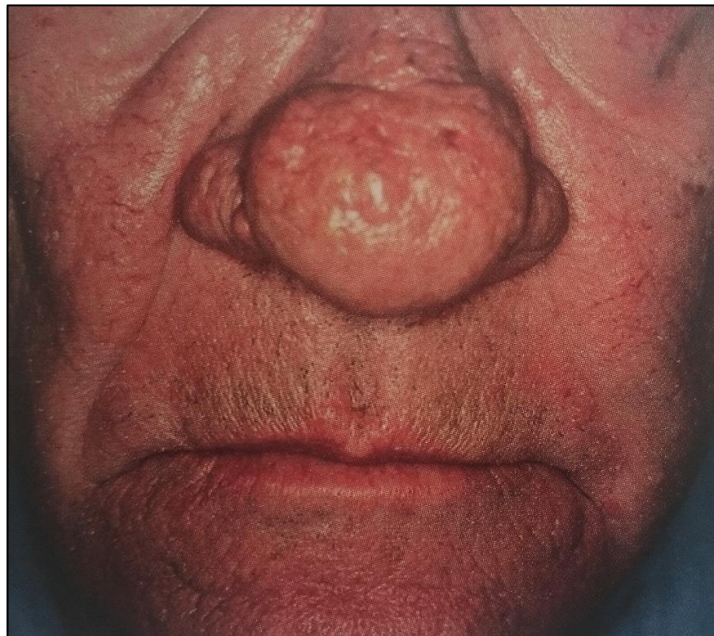


IMAGEN 4: Rosácea fimatosa
Fuente: Dermatología de Bologna 4ed(1)

1.4.4 Rosácea ocular (RO)

La rosácea ocular se caracteriza por sensación de cuerpo extraño, ardor, escozor, enrojecimiento, sensibilidad a la luz, visión borrosa, telangiectasias en las conjuntivas y en la piel del área periocular⁽²⁶⁾. El compromiso ocular puede manifestarse también como blefaritis, conjuntivitis, escleritis y queratitis. La blefaritis es la manifestación clínica más frecuente, caracterizada por eritema del borde del párpado, descamación y costras, con una presencia variable de chalazios e infecciones estafilocócicas debido a disfunción subyacente de las glándulas de Meibomio, que produce una disminución de los lípidos de la película lagrimal, un aumento de la evaporación de la lágrima y en consecuencia irritabilidad del ojo ⁽²⁶⁾. De acuerdo a un estudio de 99 pacientes, solo el 50% de ellos fueron diagnosticados de rosácea cutánea y ocular y el 20% primero tuvo la ocular antes de la cutánea⁽²⁷⁾.

En general, el compromiso ocular ocurre en el 6 al 50% de los pacientes con compromiso cutáneo, sin embargo, la severidad de los síntomas oculares no está relacionada con la sintomatología cutánea. Por ello es necesario que a los pacientes con rosácea cutánea se les realice una revisión oftalmológica⁽²⁸⁾.



IMAGEN 5: Rosácea ocular
Fuente: Dermatología de Bologna 4ed (1)

Tabla 2. Subtipos de rosácea, signos clínicos y fisiopatología		
<i>Subtipo</i>	<i>Manifestaciones clínicas</i>	<i>Puntos claves de la fisiopatología</i>
Eritemotelangiectásica	Flushing Rubor y eritema central facial permanente Telangiectasias Ardor y escozor Plenitud en las mejillas	Disregulación neurológica con vasodilatación dérmica. Angiogénesis por la catelicidina y LL-37 producto de la Luz UV .
Papulopustular	Pápulas de color rojo intenso Pústulas Principalmente en las mejillas Puede haber nódulos profundos persistentes	Catelicidina y LL-37 con sus fragmentos inflamatorios.
Fimatoso	Engrosamiento de la piel, nódulos y contornos irregulares en áreas convexas	Sobrecrecimiento sebáceo Fibrosis LL-37 afecta la matriz extracelular
Ocular	Sensación de cuerpo extraño Ardor, escozor Enrojecimiento, sensibilidad a la luz Visión borrosa Telangiectasias en las conjuntivas y en la piel del área periocular Blefaritis (más frecuente) con eritema del borde del párpado, descamación y costras. Conjuntivitis Escleritis Queratitis	Disfunción subyacente de las glándulas de Meibomio que produce disminución de los lípidos de la película lagrimal. Aumento de la evaporación de lágrima y en consecuencia irritabilidad del ojo
Realizado por: Diego Paredes 2016. Información tomada de: Referencias bibliográficas 1, 2, 5, 6, 10, 22, 24, 25, 26, 27 y 28		

1.5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE ROSÁCEA

Tabla 3. Rosácea y enfermedades relacionadas	
Enfermedad	Características clínicas
Dermatitis seborreica ⁽²⁹⁾	<ul style="list-style-type: none"> • Descamación de las áreas ricas en glándulas sebáceas • Placas eritematosas delimitadas con grasa • Escamas amarillentas en área de la nariz, pero también en cuero cabelludo, cejas, el oído externo (pliegues retroauriculares), la parte superior del tronco, y las zonas intertriginosas.
Lupus Eritematoso Sistémico ⁽³⁰⁾	<ul style="list-style-type: none"> • Placa eritematosa pero de color violáceo que tiene bordes bien delimitados, sin pápulas ni pústulas que abarca las zonas malaras y la pirámide nasal (alas de mariposa) • Descamación fina • Alteraciones pigmentarias • Sensación dolorosa
Acné vulgar ⁽³¹⁾	<ul style="list-style-type: none"> • Se le ha tomado a la rosácea como un tipo de acné del adulto sin embargo la fisiopatología y las características de las lesiones descartan esta aseveración. • En primer lugar el acné vulgar aparece a edades tempranas • En segundo lugar, en el caso del acné las lesiones son comedónicas, abiertas y cerradas y son más pálidas que en la rosácea ya que no hay vasodilatación. • No hay flushing • No hay disregulación neurogénica de la piel.
Lupus miliar de la cara ⁽¹⁾	<ul style="list-style-type: none"> • Pápulas discretas de 2 a 5 mm pardo rojizas • En la diascopia se ven pardo amarillentas • Las lesiones tienen predilección por la región periorbital • El diagnóstico se establece mediante examen histológico • Se observan granulomas con necrosis central caseificada en la dermis.
Realizado por: Diego Paredes 2016 Información tomada de: Referencias bibliográficas 1,29,30 y 31	

1.6 TRATAMIENTO

El tratamiento de la rosácea se ha enfocado en tres principales categorías:

- Educación del paciente
- Cuidado de la piel
- Intervenciones farmacológicas.

1.6.1 Educación del paciente

La educación del paciente debe enfocarse en evitar los factores desencadenantes de la rosácea, tales como alimentos picantes, alcohol, bebidas calientes, exposición al sol, productos cosméticos que causen irritación y situaciones de estrés. Se ha demostrado que evitando los factores desencadenantes se evitan las exacerbaciones.⁽³²⁾ Se debe recomendar al paciente llevar un registro de las exacerbaciones de la enfermedad y sus desencadenantes para que sea más factible evitarlos en el futuro.⁽³³⁾

1.6.2 Cuidado de la piel

Se ha demostrado que la piel con rosácea tiene un aumento de la pérdida de agua transepidérmica, lo cual es indicativo de las defectuosas funciones de barrera. Por lo tanto los humectantes son importantes para ayudar a restaurar esta barrera y facilitar la remisión de la exacerbaciones de la rosácea.⁽³⁴⁾

Un estudio que compara los efectos del uso de metronidazol gel de 0,75% más un humectante suave no irritante con el uso de metronidazol solo, encontró que los que

usaron la crema hidratante mejoraron la sequedad de la piel, la rugosidad y la descamación.⁽³⁵⁾

Se deben indicar limpiadores faciales con buena capacidad de remoción de impurezas y que al mismo tiempo eviten el arrastre de la flora normal y de los lípidos, proteínas y factor natural de hidratación, protectores de la integridad y función del estrato córneo. Lo más apropiado es el uso de limpiadores suaves libres de aceites, con agentes hidratantes y pH neutro. Además, el lavado del rostro debe ser realizado con agua templada, con movimientos suaves y sin realizar mucha fricción.⁽³⁶⁾

Junto con lo primero, la exposición aguda a la luz ultravioleta desencadena la sintomatología con la rosácea por lo que la protección solar diaria es una parte esencial en el cuidado de la piel. Hay que seleccionar con cuidado el protector solar, ya que, algunos pueden ser irritantes. Lo que se recomienda es un factor de protección de al menos 30.⁽³⁷⁾

Encontrar el régimen de cuidado de piel más cómodo y tolerable en estos pacientes es crucial para mejorar los síntomas y prevenir las recaídas.

1.6.3 Tratamientos farmacológicos

Tabla 4. Listado de los principales medicamentos	
Tratamiento tópico	Tratamiento sistémico
<ul style="list-style-type: none"> • Metronidazol tópico • Ácido azelaico tópico • Sulfacetamida de sodio • Brimonidina • Permetrina tópica • Ivermectina tópica 	<ul style="list-style-type: none"> • Tetraciclina • Isotetrinoína
Realizado por: Diego Paredes 2016. Información tomada de: Referencia bibliográfica 49	

1.6.3.1 Tratamientos tópicos

Los agentes tópicos aprobados para la rosácea por la FDA (Food and Drug Administration) de Estados Unidos incluye la sulfacetamida de sodio, el ácido azelaico, el metronidazol y la brimonidina.

Metronidazol tópico

Ha sido utilizado como tratamiento tópico de la rosácea desde 1950. La eficacia clínica del metronidazol ha sido atribuida a su habilidad para reducir la generación de las especies reactivas de oxígeno (ROS) e inactivar la existen producción de las mismas. ⁽³⁸⁾ Comparado con placebo, el metronidazol ha demostrado ser más efectivo en reducir el eritema, las pápulas y pústulas en múltiples ensayos clínicos. ⁽³⁹⁾ El metronidazol tópico está disponible en 2 concentraciones: 0,75% y 1%. Las dos concentraciones tienen igual eficacia cuando se aplican una vez por día. ⁽³⁷⁾ Finalmente el uso de metronidazol también ha demostrado mantener la remisión de los síntomas luego de la discontinuación del tratamiento. ⁽⁴⁰⁾

Ácido azelaico tópico

Es un ácido dicarboxílico saturado de origen natural, disponible al 15% y 20% en gel. Según una revisión Cochrane del 2011, 70 a 80% de los pacientes que usaron ácido azelaico reportaron una completa remisión o un marcado mejoramiento de los síntomas de la rosácea. ⁽³⁹⁾ A pesar de que se creía que el mecanismo de acción de este medicamento era la reducción de ROS como el metronidazol, un reciente estudio demostró que el ácido azelaico gel reduce los niveles de KLK5 y catelicidina, parte de

la patogenia de la enfermedad. Este medicamento en general es bien tolerado por lo pacientes con rosácea.⁽⁴¹⁾

Sulfacetamida de sodio

Existe en crema y en lociones. La formulación más común es al 10%. Se aplica dos veces al día y se ha visto mejoría especialmente en la rosácea papulopustular. No se sabe su mecanismo exacto de acción, pero se le atribuyen, según evidencia clínica, propiedades antiinflamatorias.⁽⁴⁰⁾ Un estudio controlado, doble ciego con 103 pacientes demostró que con el uso de este medicamento, 65% de ellos disminuyeron las lesiones inflamatorias y 66% disminuyeron el eritema facial. Los efectos adversos principales son resequedad en las zonas dónde se aplicó, pero disminuye con el tiempo de uso.⁽⁴²⁾

Brimonidina

Es un agonista de los receptores alfa adrenérgico tóxico, que ha demostrado ser eficaz en el eritema persistente de la rosácea. Este agente trabaja específicamente en el músculo liso de los vasos sanguíneos de los plexos dérmicos superficiales y profundos. Una vez que se unen a los receptores de estos músculos, este medicamento causa vasoconstricción, desviando el flujo de sangre del centro de la cara reduciendo así el eritema persistente visto en la rosácea. Sin embargo, no causa impacto en las telangiectasias porque estos vasos carecen de tono vasomotor y tampoco mejora las lesiones inflamatorias.⁽⁴³⁾

La brimonidina gel al 0,33% fue recientemente aprobada por la FDA, para una aplicación diaria. Los ensayos clínicos han demostrado una reducción del eritema facial a los 30 minutos luego de la aplicación del gel, con una duración máxima de 6 a 7 horas. Después de este tiempo menos del 5% de los pacientes tuvieron rebote del eritema, que es el efecto más frecuente. ⁽⁴⁴⁾

Retinoides tópicos

No son aceptados todavía por la FDA para el tratamiento de la rosácea, pero han demostrado en estudios que reparan la piel afectada por el sol, promoviendo el remodelamiento del tejido conectivo. Por lo tanto, se ha teorizado que los retinoides tópicos pueden ser eficaces en la disminución de síntomas de la rosácea por la inversión de la contribución de la radiación UV para esta patología. ⁽⁴⁵⁾ Además la tretinoína, ha demostrado reducir la expresión de los receptores tipo Toll 2 (TLR) que se encuentran en la patofisiología de la rosácea. La respuesta clínica de los retinoides se demora, por lo general se requiere de 4 a 6 meses de uso para observar efectos significativos. Varios estudios han comparado los retinoides tópicos con los orales, demostrando que los últimos actúan más rápido, reduciendo las pápulas, pústulas y eritema. Por ello se necesita más evidencia para verificar la eficacia de los retinoides tópicos. ⁽⁴⁶⁾

Permetrina crema

La crema de permetrina al 5% ha sido probada en la población con rosácea basada en su capacidad para tratar el *Demodex folliculorum*. En un estudio aleatorizado, doble ciego, se comparó la permetrina con el metronidazol gel al 0,75% demostrando que

tenían la misma eficacia en términos de reducir el eritema y las pápulas. No hubo cambios con respecto a la rinofima, telangiectasias o recuento de pústulas. Por tanto, esta terapia puede ser considerada en sujetos con quejas específicas de eritema o pápulas. ⁽⁴⁷⁾.

Ivermectina crema

En teoría tendría el mismo efecto de la anterior, en la eliminación de Demodex, sin embargo, al momento se encuentra en ensayos clínicos fase III. ⁽⁴⁸⁾

Tabla 5. Medicamentos tópicos en rosácea					
<u>Nombre del Medicamento</u>	<u>Nivel de evidencia</u>	<u>Mecanismo de Acción</u>	<u>Eficacia</u>	<u>Efectos adversos</u>	<u>Costo Beneficio</u>
Metronidazol	IA	Disminución de ROS	+++	Rara vez	+++
Ácido azelaico	IA	Disminución de KLK5 y catelicidina	++	Rara vez	++
Brimonidina	IB	Vasoconstricción	+	Rebote de eritema	+
Sulfacetamida de sodio	IA	Desconocido, antiinflamatorio	+++	Resequedad	++
Retinoides	IIB	Remodelamiento del tejido conectivo y disregulación de TLR2	++	Resequedad	+
Permetrina	IB	Antiparasitario	+	En estudio	+
Ivermectina	IB	Antiparasitario	En estudio	En estudio	—

Fuente: Rosacea, Part 2, Topical and systemic therapies in the treatment of rosacea. Journal of the American Academy of Dermatology (49)

Modificado por: Diego Paredes 2016 Leyenda: Muy Bueno +++, Bueno ++, Regular +

1.6.3.2 Tratamientos orales o sistémicos

Como la rosácea se agrava con la exposición a la luz en muchos de los casos, deben usarse con precaución los agentes orales fotosensibilizantes en esta población. Los antibióticos orales en particular son herramientas útiles a corto plazo que pueden controlar los síntomas de manera rápida, pero el eventual objetivo terapéutico debe ser el mantenimiento con terapia tópica por tiempo prolongado.⁽²⁾

Tetraciclinas

En el 2006 la FDA aprobó a la doxiciclina para el tratamiento de la rosácea. Se ha utilizado para el tratamiento de la rosácea papulopustular en dosis de 50 mg día. Varios estudios han demostrado que reduce las lesiones inflamatorias, pero ha sido cuestionado su papel antimicrobiano. Más bien, se ha demostrado que tiene un papel antiinflamatorio con la reducción de la metaloproteinasas de la matriz que son claves en la formación de KLK5. Además, disminuye las citoquinas inflamatorias, los niveles de ROS e inhibe al óxido nítrico reduciendo la vasodilatación. ⁽⁵⁰⁾

Isotretinoína

A pesar de que no ha sido aprobada por la FDA para el tratamiento de la rosácea, varios estudios han demostrado que la isotretinoína oral es un tratamiento eficaz para la rosácea papulopustular severa y recalcitrante. ⁽⁵¹⁾ La dosis oscila de 0,5 a 1 mg/kg diariamente; sin embargo, los estudios también han demostrado que la isotretinoína en dosis baja (10 mg al día) es eficaz en tratamiento de la rosácea refractaria con evidencia de menos efectos adversos.⁽⁵²⁾ En otro estudio, la eficacia de dosis más bajas de isotretinoína (0,1, 0,3, o 0,5 mg / kg por día) se comparó con la doxiciclina y placebo

entre 573 pacientes. Después de 12 semanas, la isotretinoína de 0,3 mg / kg resultó ser la dosis diaria más eficaz.

Cuando se compara con la doxiciclina, esta dosis de isotretinoína tuvo una eficacia superior, con una reducción del 90% en las lesiones inflamatorias en comparación con la reducción del 83% observada con doxiciclina. El perfil de seguridad de la isotretinoína en estos sujetos fue similar a la observada en el tratamiento del acné, y por lo tanto la seguridad de rutina y la vigilancia de laboratorio es requerida. ⁽⁵³⁾

Y dentro de su mecanismo de acción se ha demostrado que también disminuyen la acción de los receptores tipo Toll 2 (TLR2). ⁽⁵⁴⁾

Tabla 6. Medicamentos orales o sistémicos en rosácea					
<u>Nombre del Medicamento</u>	<u>Nivel de evidencia</u>	<u>Mecanismo de Acción</u>	<u>Eficacia</u>	<u>Efectos Adversos</u>	<u>Costo Beneficio</u>
Tetraciclina (Doxiciclina)	IA	Antiinflamatorio, disminuye la actividad de KLK5 por inhibición de las MMPs	+++	Urticaria Toxicidad renal Náusea Vómito	++
Isotetrinoina	IIB	Disregulación de TLR2	++ En rosácea severa	Hepáticos	+
Fuente: Rosacea, Part 2, Topical and systemic therapies in the treatment of rosacea. Journal of the American Academy of Dermatology (49) Modificado por: Diego Paredes 2016 Leyenda: Muy Bueno +++, Bueno ++, Regular +					

1.6.3.3 Consenso para el tratamiento de rosácea de la Sociedad Americana de Acné y Rosácea.

En el 2014, la Sociedad Americana de Acné y Rosácea publica recomendaciones de consenso sobre el tratamiento de rosácea. En estas recomendaciones, la rosácea se divide en dos grandes tipos comunes: 1) eritema centrofacial con lesiones papulopustulares y 2) eritema centrofacial sin lesiones papulopustulares.

El eritema centrofacial con lesiones papulopustulares se clasifica en:

- **LEVE** (menos de 10 pápulas/pústulas, eritema leve, con o sin síntomas).
- **MODERADA** (de 10 a 19 pápulas/pústulas, eritema moderado, con o sin síntomas).
- **GRAVE** (más de 20 pápulas/pústulas, eritema grave, con o sin síntomas).

Aunque los autores afirman que las recomendaciones no están incluidas en todas las situaciones de práctica clínica, éstas se basan en la revisión exhaustiva de la literatura y consenso entre ellos. Tomados en conjunto con la revisión anterior, la información del consenso debe proporcionar al clínico no sólo un algoritmo de tratamiento, sino también una visión en el mecanismo de acción de las terapias establecidas.⁽⁵⁵⁾

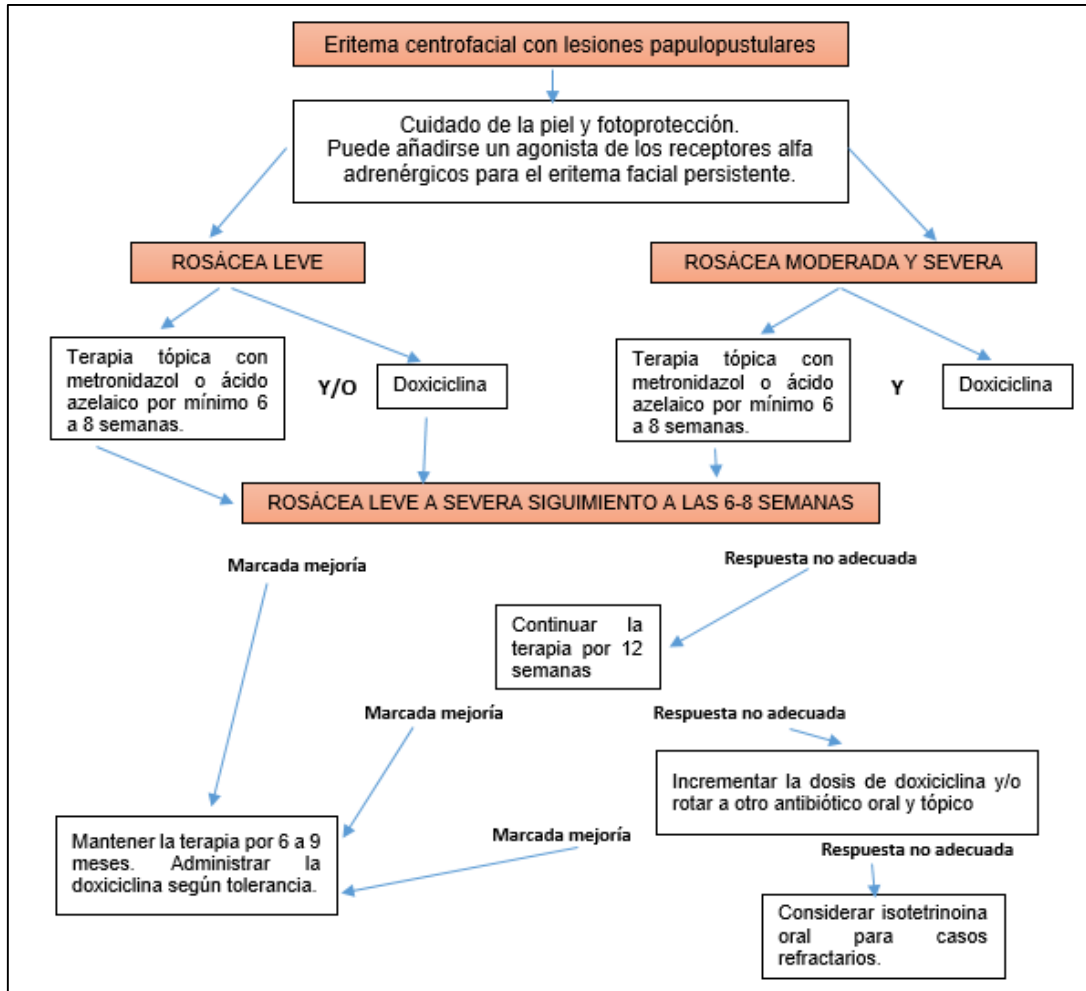


FIGURA 8.- Resumen del consenso para el tratamiento de rosácea
 Fuente: American Acne and Rosacea Society (55)

CAPÍTULO 2.- HELICOBACTER PYLORI

2.1 BIOLOGÍA

El *Helicobacter pylori* es un bacilo gramnegativo curvo. Tiene forma de espiral o bacilar en los cultivos recientes (0,5 – 1 um x 2-4 um), pero adopta una morfología cocoide en los cultivos de mayor edad. Es muy móvil gracias a los flagelos polares y produce gran cantidad de ureasa. Se cree que estas propiedades son importantes para la supervivencia en los ácidos gástricos y el movimiento rápido a través de la capa de moco viscoso hacia un entorno de pH neutro. En la membrana externa se encuentran lipopolisacáridos (LPS), que incluyen un lípido A, un oligosacárido central y una cadena lateral O, dentro de las generalidades de su estructura.⁽⁵⁶⁾

2.2 EPIDEMIOLOGÍA

Desde 1984, año en que se aisló por primera vez este microorganismo en cultivo, se ha recogido una gran cantidad de información acerca de la prevalencia del *H. pylori*. La tasa más alta de portadores se encuentra en los países en vías de desarrollo, donde el 70% al 90% de la población está colonizada, la mayoría antes de los 10 años. A diferencia de esta situación en países desarrollados como EE.UU., se ha observado que la incidencia de colonización por *H. pylori* en individuos sanos es relativamente baja durante la infancia, pero aumenta hasta alrededor del 10% en los adultos Y en Japón un 40% están infectados.⁽⁵⁷⁾ Estos estudios también han demostrado que el 70% al 100% de los pacientes con gastritis, úlceras gástricas y úlceras duodenales está infectados por *H. pylori*.

El ser humano constituye el principal reservorio de *H. pylori*, y se piensa que la colonización persiste durante toda la vida salvo que el anfitrión reciba un tratamiento específico. Posiblemente la transmisión se produzca por vía fecal-oral.⁽⁵⁸⁾

2.3 VIRULENCIA

H. pylori es una bacteria notable por su capacidad de colonizar de por vida el estómago de las personas no tratadas. La mayor parte de las investigaciones sobre los factores de virulencia de *Helicobacter* se han centrado en *H. pylori*.

Para describir su virulencia se puede resumir en cuatro pasos la colonización de la bacteria⁽⁵⁹⁾:

1. Supervivencia al medio ácido del estómago
2. Movimiento rápido a través del epitelio del estómago
3. Unión a los receptores de las células del individuo infectado
4. Daño en las células por secreción de toxinas

2.3.1 Supervivencia al medio ácido del estómago

Esta parte de la colonización se da por acción de la ureasa, una enzima que degrada la urea en amoníaco y alcaliniza el medio. Molecularmente es codificada por 7 genes de los cuales los más importantes son los catalíticos *ureA/ureB*.⁽⁶⁰⁾ La ureasa es una enzima propia de *H. pylori*, que controla su secreción por canales iónicos que se activan solo cuando el pH disminuye a 5.0. No es una secreción continua, ya que, si alcaliniza mucho el medio es contraproducente para su supervivencia. Finalmente,

también bloquea la producción de ácido gracias a la proteína inhibidora del ácido, secretada solo en medios hostiles para la bacteria⁽⁶¹⁾

2.3.2 Movimiento rápido a través del epitelio del estómago

El *H. pylori* se mueve a través de la capa mucosa del epitelio gástrico, donde el valor del pH ya aumenta a 7.0. Para esto utiliza de 4 a 7 flagelos polares. Al igual que las enzimas, los flagelos también son codificadas por genes y la mutagénesis de casi cualquiera de ellos, suprime la capacidad de motilidad de la bacteria para infestar el estómago.⁽⁶²⁾

Un estudio mostró que los pacientes infectados con *H. pylori* que presenta mayor motilidad, tienen una densidad bacteriana alta y manifestaciones clínicas más prominentes.⁽⁶³⁾ Por todo esto a los flagelos se los considera como factores de virulencia tempranos en la colonización.

2.3.3 Unión a los receptores de las células del individuo infectado

Una vez que llega a las células epiteliales, utiliza las adhesinas para unirse a ellas y evitar ser desplazado del estómago por fuerza generadas por la peristalsis y por el vaciamiento gástrico.⁽⁶⁴⁾ Las dos adhesinas más estudiadas son la proteína de adhesión a los antígenos de Lewis B (BabA) y la adhesina de unión a ácido siálico (SabA). Ambas interactúan con la célula epitelial a través de los antígenos de Lewis B que forman parte del glicocáliz de la membrana del epitelio gástrico.⁽⁶⁵⁾

2.3.4 Daño en las células por secreción de toxinas

Una vez que se una al epitelio, las lesiones tisulares vienen mediadas por los productos generados por la ureasa, mucinasa, fosfolipasa, y la actividad de la **citotoxina vacuolizante A (VacA)**, una proteína que tras sufrir endocitosis por las células epiteliales, causa lesiones en las células mediante la formación de vacuolas. ⁽⁶⁶⁾

Otro factor de virulencia importante del *H. pylori* es el **gen asociado a la citotoxina (CagA)**, que se localiza en un islote de patogenicidad que contiene unos 30 genes aproximadamente. Estos genes codifican una estructura (sistema de secreción de tipo IV), que actúa como una jeringa para inyectar la proteína **CagA** en las células epiteliales del anfitrión, donde interfiere con la estructura del citoesqueleto normal de las células epiteliales. Los genes del CagA también inducen la producción de interleucina, que atrae a los neutrófilos causando una cadena inflamatoria. ⁽⁶⁷⁾

2.4 ENFERMEDADES CLÍNICAS

El *H. pylori* está asociado con una variedad de enfermedades gastrointestinales como la dispepsia, gastritis y úlceras gástricas y/o duodenales. Además, en la última década se ha tratado de relacionar la infección de esta bacteria con enfermedades dermatológicas como: rosácea, urticaria crónica y psoriasis. ⁽⁶⁸⁾

2.4.1 Generalidades de las enfermedades gastrointestinales relacionadas con H. pylori

La colonización por H. pylori determina de forma invariable datos histológicos de gastritis (es decir, infiltración por neutrófilos y células mononucleares en la mucosa gástrica).

La fase aguda de la gastritis se caracteriza por una sensación de plenitud, náuseas, vómitos e hipoclorhidria (menor producción de ácido en el estómago). Esto puede evolucionar a una gastritis crónica, en la que la enfermedad se limita al antro gástrico (donde existen menos células parietales secretoras de ácido) en pacientes con una secreción de ácido normal o afecta a todo el estómago (pangastritis) cuando se suprime la secreción ácida. Un 10%-15% de los pacientes con gastritis crónica desarrollan úlceras pépticas.⁽⁶⁹⁾ Las úlceras se suelen localizar en focos con inflamación intensa, especialmente en la unión entre el cuerpo y el antro (úlcera gástrica) o la parte proximal del duodeno (úlcera duodenal). H. pylori también origina hasta el 85% de las úlceras gástricas y más del 95% de las úlceras duodenales. El reconocimiento de la implicación de H. pylori ha modificado de forma espectacular el tratamiento y pronóstico de la enfermedad ulcerosa péptica.⁽⁷⁰⁾

La gastritis crónica acaba sustituyendo la mucosa gástrica normal por fibrosis con proliferación de un epitelio de tipo intestinal. Este proceso aumenta el riesgo de sufrir un carcinoma gástrico casi 100 veces.

2.4.1.1 Dispepsia

Termino derivado de las palabras griegas: dis (mala) y pepsis (digestión). Se define como la presencia en el hemiabdomen superior o retroesternal de dolor, molestia, ardor, náusea, vómito o cualquier otro síntoma que se considere originado en el tracto gastrointestinal superior.

Afecta del 20 al 40% del mundo occidental, generando altos costos por consultas médicas, exámenes complementarios, medicaciones y ausentismo laboral. En el 40% de los pacientes se encuentra un origen orgánico.⁽⁷¹⁾

La dispepsia orgánica se definiría por la existencia de una causa conocida subyacente (anatómica, bioquímica, metabólica, fármacos o sustancias, microbiológica, etc.) que pudiera justificar la clínica y ha sido objeto de diagnóstico mediante pruebas incluyendo la endoscopia. En la dispepsia orgánica, la morbilidad más frecuente identificada mediante endoscopia suele ser la enfermedad ulcerosa gastroduodenal (15-20%), la esofagitis (25%) y la neoplasia (2%), objetivándose hasta un 60-65% de individuos con infección por *Helicobacter pylori*.⁽⁷²⁾

Tabla 7. Causas de dispepsia	
Frecuentes	<ul style="list-style-type: none">• Úlcera péptica- <i>H. pylori</i>• Enfermedad por reflujo gastroesofágico• Medicamentos (AINES)
Poco frecuentes	<ul style="list-style-type: none">• Cáncer (gástrico o esofágico)• Diabetes mellitus (con gastroparesia)• Isquemia mesentérica crónica• Pancreatitis crónica• Cirugía gástrica• Enfermedades infiltrativas• Enteropatía sensible al gluten• Otras neoplasias (cáncer de páncreas, hígado)
Fuente: Dispepsia. Actualizaciones en Medicina Familiar (73)	

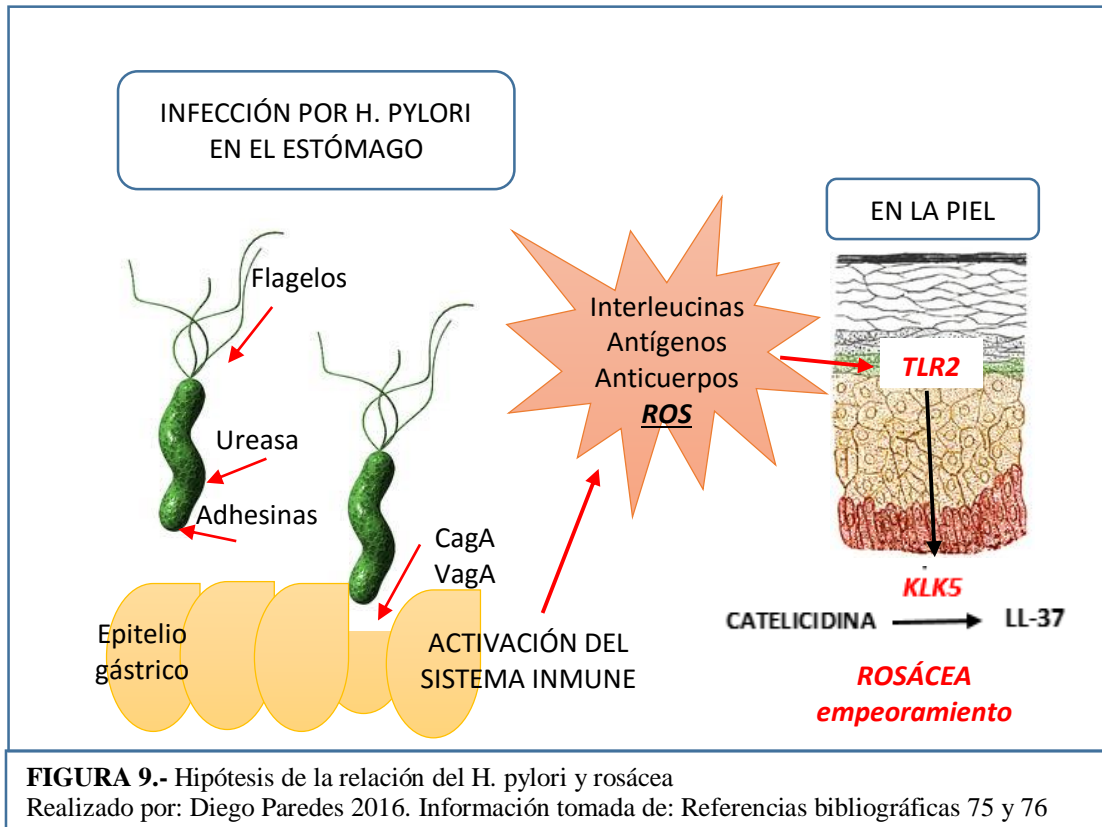
Para diagnóstico de dispepsia se ha creado un Test rápido de Dispepsia que contiene cuatro preguntas que se realizan al paciente. Estas preguntas se relacionan con cuatro síntomas en los dos últimos meses que son: dolor en la parte alta del abdomen, pirosis, regurgitación y náusea.

Este Test permite el diagnóstico de dispepsia si cumple con alguno de los síntomas, además de que evalúa la frecuencia. Y según un estudio presenta una sensibilidad y especificidad del 80 y 82% respectivamente. ⁽⁷⁴⁾ (Ver Anexo 2).

2.4.2 Relación clínica y fisiopatológica del *Helicobacter pylori* con la rosácea

La bibliografía menciona al *Helicobacter pylori* dentro los microorganismos relacionados con rosácea. La colonización gástrica por *H. pylori* se acompaña de la producción de grandes cantidades de diversas sustancias proinflamatorias como citocinas y proteínas de fase aguda. ⁽⁵⁶⁾ Esta respuesta inflamatoria puede conducir al desarrollo de complejos antígeno - anticuerpo o de reacción cruzada que resulta en daño de otros órganos. El punto fisiopatológico clave en la infección por *H. pylori* es el inicio y la continuación de la respuesta inflamatoria. A las cepas de *H. pylori* se las divide en tipo I y II. El tipo I que es el más común, produce el antígeno asociado a citotoxina (CagA) y antígeno vacuolante (VacA) antes mencionados y el tipo II no produce antígenos. Una vez que coloniza la mucosa gástrica causa inflamación con infiltración de neutrófilos y monocitos. La ureasa, catalasa, proteasa, lipasa y fosfolipasa producidos por *H. pylori* también agrava la inflamación. Una vez, que el CagA y VacA logran traslocar la mucosa intestinal, se ponen en contacto con la

circulación sistémica y causan una respuesta inmune mediada por macrófagos y linfocitos junto con interleuquinas que estarían implicados en rosácea.⁽⁷⁵⁾



Se ha propuesto la hipótesis de que además de las interleucinas, los antígenos del H. Pylori, los anticuerpos contra estos antígenos y las especies reactivas de oxígeno (ROS) que se producen con la inflamación, se unen con las TLR2 gastrointestinales y liberan AMPs. Pero como ya tomaron contacto con la circulación sistémica, también hay un efecto lejano que produce la disregulación del sistema inmune innato de la piel, también mediado por TLR2. Entonces se activa, por todas estas moléculas, la calicreína 5 que degrada a la catelicidina en LL-37 y empeora la sintomatología de la rosácea (Fig.9)⁽⁷⁶⁾.

2.5 DIAGNOSTICO DE H. PYLORI

Para la detección del *Helicobacter pylori* existen pruebas invasivas y no invasivas. El siguiente cuadro muestra las pruebas con sus respectivas sensibilidades y especificidades:

Tabla 8: Pruebas diagnósticas para H. pylori			
Prueba	Sensibilidad	Especificidad	Comentarios
INVASIVAS			
Prueba de ureasa	93 a 97	Mayor a 95	Sensibilidad se reduce por inhibidores de bomba de protones y antibióticos
Histología	Mayor a 95	100	Sensibilidad se reduce por inhibidores de bomba de protones y antibióticos
Cultivo	70 a 80	100	Depende de la experiencia del histopatólogo
NO INVASIVAS			
Prueba del aliento	94 a 100	91 a 98	Test confiable de curación
Serología IgG	85	79	Pueden persistir por meses luego de la erradicación
Antígeno en Heces	91 a 98	94 a 99	Test de fácil realización
Fuente: Dispepsia funcional y orgánica. Manejo general y extrahospitalario del paciente con dispepsia no investigada. Medicine. 2008 (77)			

2.6 TRATAMIENTO DE HELICOBACTER PYLORI

Se han evaluado diferentes pautas para el tratamiento de las infecciones por *H. pylori*. Según la Revista Mundial de gastroenterología (WJG) se recomienda el uso de los de primera línea conformado por una terapia triple y una terapia cuádruple. Su aplicación y eficacia depende de la resistencia del *H. pylori* a la claritromicina que exista en el medio donde se encuentra el paciente. Si hay una baja resistencia se utiliza la terapia triple y si hay una alta resistencia se utiliza la terapia cuádruple⁽⁷⁸⁾. En el Ecuador existe una resistencia del 9,5% a la claritromicina, único dato que se evidencia en una

revisión sistemática realizada en Colombia para ver la Resistencia Antibiótica del *Helicobacter pylori* en América Latina y el Caribe. Y ese dato es el resultado de un estudio realizado en Guayaquil por el Departamento de Biología Molecular de la Universidad Católica.⁽⁷⁹⁾

Se ha establecido la terapia secuencial también, pero no se encontró evidencia de que sea mejor a la terapia cuádruple.⁽⁸⁰⁾

Tabla 9. Tratamiento de H. pylori	
TRATAMIENTO	DOSIS
Terapia triple	Omeprazol 20 mg cada 12 horas Claritromicina 500mg cada 12 horas Amoxicilina 1 g cada 12 horas por 7 días
Terapia cuádruple	Omeprazol 20 mg cada 12 horas Subcitrate de bismuto 525 mg cada 6 horas Metronidazol 250 mg cada 6 horas Tetraciclina 500 mg cada 6 horas Por 7 días
Terapia secuencial	Omeprazol 20 mg cada 12 horas más Amoxicilina 1g cada 12 horas por 5 días y luego Omeprazol 20 mg cada 12 horas más Claritromicina 500mg cada 12 horas y Tinidazol 500 mg cada 12 horas por otros 5 días.
Fuente: A review of <i>Helicobacter pylori</i> diagnosis, treatment, and methods to detect eradication. World J Gastroenterol 2014 February.(78) Modificado por: Diego Paredes 2016	

CAPÍTULO 3.- ROSÁCEA Y H. PYLORI: EVIDENCIA CIENTÍFICA

Diaz y colaboradores en Birmingham, Reino Unido, examinaron una serie de 49 pacientes con rosácea para evaluar la posible asociación entre la severidad de la misma y las evidencias serológicas de infección por *H. pylori*. Los pacientes fueron clasificados según la gravedad en: rosácea no inflamatoria, eritemotelangiectásica o inflamatoria y rosácea papulopustular. Se les realizó la prueba de la ureasa y la prueba ELISA para detección de anticuerpos IgG contra el antígeno CagA. Las pruebas fueron positivas más en los pacientes con rosácea inflamatoria y papulopustular que en la no inflamatoria. Sin embargo, cuando los dos ensayos fueron interpretados en serie, los pacientes con rosácea inflamatoria y papulopustular eran 4,5 veces más propensos a presentar las dos pruebas positivas frente al menos un resultado negativo (OR = 4,5; P = 0,06).⁽⁸¹⁾

Utas y colaboradores, en la University of Erciyes, Turquía, evaluaron 25 pacientes con rosácea y 87 controles sanos, para investigar el efecto de la terapia de erradicación de *H. pylori* en los pacientes con rosácea. Se detectaron anticuerpos IgG e IgA en ambos grupos. No había diferencia estadística en la seropositividad entre casos y controles. Sin embargo, se trató a los pacientes con rosácea y seropositividad para *H. pylori* con amoxicilina 500 mg 3 veces al día, metronidazol 500 mg 3 veces al día y subcitrate de bismuto 300 mg 4 veces al día. Hubo una disminución significativa en la severidad de la rosácea después de la erradicación. Estos hallazgos sugieren que HP puede estar implicado en la rosácea, y que la erradicación de *H. pylori* puede ser beneficiosa.⁽⁸²⁾

Argenziano y colaboradores, en la Universidad de Naples, Italia, evaluaron anticuerpos contra H. pylori IgG, IgA y anti CagA por el método ELISA en un grupo de 48 pacientes con rosácea, además consultaron sobre sintomatología de dispepsia. Ellos encontraron anticuerpos IgG en el 81% de los pacientes con rosácea y que presentaban dispepsia y 16% de los pacientes con rosácea sin síntomas dispépticos. Los anticuerpos IgA anti-HP estaban presentes en el 62% de los pacientes con dispepsia y en 6% de los pacientes sin sintomatología gastrointestinal. Los anticuerpos anti-CagA estaban presentes en el 75% de los pacientes con rosácea y dispepsia. Este estudio, por lo tanto, sugiere una correlación entre la rosácea y la infección por H. pylori.⁽⁸³⁾

Un estudio de casos y controles publicado en la Revista de Gastroenterología de la Unión Europea, realizado también en la Universidad de Naples, con 90 pacientes con rosácea y 90 controles encontró que 50% de los casos presentaron antígeno de H. pylori positivo en heces en comparación con el 20% de los pacientes control con un OR de 2,6 y un IC del 95% de 1,4 - 4,9. también dieron tratamiento para Helicobacter pylori con amoxicilina, claritromicina y omeprazol, y se erradicó la bacteria en el 80% de los casos que resultaron positivos y de éstos el 96% demostraron una mejoría significativa en las lesiones de la piel. Finalmente, la parte clínica en los pacientes con rosácea es importante, por lo que, aplicando el Test rápido de dispepsia, encontraron que 51% de los pacientes con rosácea presentaron esta sintomatología gastrointestinal en relación con el 24% de los pacientes control.⁽⁸⁴⁾

Zlacheic, en la Universidad de Polonia, estudió a 60 pacientes (30-70 años de edad) con síntomas de rosácea visibles y 60 controles pareados por edad y sexo sin enfermedades de la piel, pero con síntomas dispépticos similares a los pacientes con rosácea y sin cambios endoscópicos en la mucosa gastroduodenal. Para examinar la prevalencia de la infección por *H. pylori* utilizó la prueba de la ureasa (13C-UBT), prueba de organismo similar a *Campilobacter* (CLO-test), el cultivo de *H. pylori* y la serología (IgG e IgA). Todos los sujetos fueron sometidos a gastroscopia durante el cual se tomaron muestras de biopsia de la mucosa del estómago (antro y corpus) y la prueba de rápido de la ureasa junto con el cultivo bacteriano en placas de agar especiales. Además, los niveles de IgG e IgA anti-*H. pylori* se midieron en plasma y saliva por ELISA, se realizaron CLO-pruebas, y bacteriana. Las pruebas se realizaron 4 semanas antes y 4 semanas después de la terapia para erradicar *H. pylori*. Todos los sujetos con un diagnóstico de la infección recibieron 1 semana de terapia triple con omeprazol, claritromicina y metronidazol. En el grupo de 60 sujetos con lesiones cutáneas típicas de la rosácea, 53 (88,3%) fueron diagnosticados de infección por HP en el estómago, en comparación con sólo 39 controles (65%), confirmados por al menos dos pruebas. La diferencia global en la prevalencia entre los pacientes con rosácea y controles fue estadísticamente significativa. Una gran proporción de los sujetos de la rosácea (72%) tenían gastritis crónica activa, que implica predominantemente la parte antral del estómago (antritis). Acerca de 10% de los sujetos tenían multifocal y el 18% restante tenía tanto antritis e inflamación crónica del cuerpo del estómago. Los títulos de los anticuerpos anti-HP de IgG en el plasma fueron significativamente más bajos en los controles que en los sujetos con rosácea. Después de la aplicación de la terapia sistémica, *H. pylori* fue erradicado del estómago

en el 97%. De los 53 sujetos con síntomas de la rosácea cutáneas e infección por H. pylori, 51 mostraron desaparición o mejoría de las lesiones en la piel después de la erradicación. Los resultados se observaron en los casos con leve o moderada sintomatología de la piel. Este estudio propone que la rosácea es un trastorno con diversos síntomas gastrointestinales estrechamente relacionado con gastritis, especialmente de la mucosa del antro, y que la erradicación de HP lleva a mejoría de los síntomas de la rosácea.⁽⁸⁵⁾

CAPÍTULO 4.- METODOLOGÍA

4.1 JUSTIFICACIÓN

En nuestro medio no se ha demostrado un factor microbiológico que esté asociado para rosácea

Además, este trabajo, en el caso de encontrar una relación se puede concluir que los pacientes con rosácea sean introducidos en un protocolo diagnóstico, dentro del cual se incluya la prueba del Antígeno de *Helicobacter pylori* en heces.

Los pacientes con rosácea en el Ecuador resultarían beneficiados, ya que, se daría un paso inicial para la investigación de un factor microbiológico relacionado con la enfermedad dentro de nuestro medio.

Los dermatólogos utilizarían los resultados como una base para iniciar otros estudios más complejos dentro de los que se encuentren análisis moleculares y ensayos clínicos que permitan clarificar mejor el papel del *H. pylori* en rosácea.

4.2 PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

¿Es el *Helicobacter pylori* un factor asociado en pacientes con rosácea que acuden a una consulta dermatológica privada de las Torres Médicas del Hospital Metropolitano en Quito?

4.3 OBJETIVOS

GENERAL

Comparar la prevalencia de *Helicobacter pylori* en pacientes con rosácea atendidos en una consulta dermatológica privada de las Torres Médicas del Hospital Metropolitano en Quito versus los pacientes sin rosácea de la población general.

ESPECÍFICOS

-Comparar la prevalencia de dispepsia, como sintomatología gastrointestinal relacionada con *H. pylori*, en pacientes con rosácea versus pacientes sin rosácea.

-Realizar una propuesta fundamentada, según los resultados del estudio, para que se indague la presencia de antígeno de *Helicobacter pylori* en heces, como prueba diagnóstica en pacientes con rosácea.

4.4 HIPÓTESIS

El *Helicobacter pylori* es un factor asociado en pacientes con rosácea, ya que, la prevalencia de este microorganismo en pacientes con esta patología, atendidos en una consulta dermatológica privada de las Torres Médicas del Hospital Metropolitano en Quito, es mayor en comparación con los pacientes sin rosácea de la población general.

4.5 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

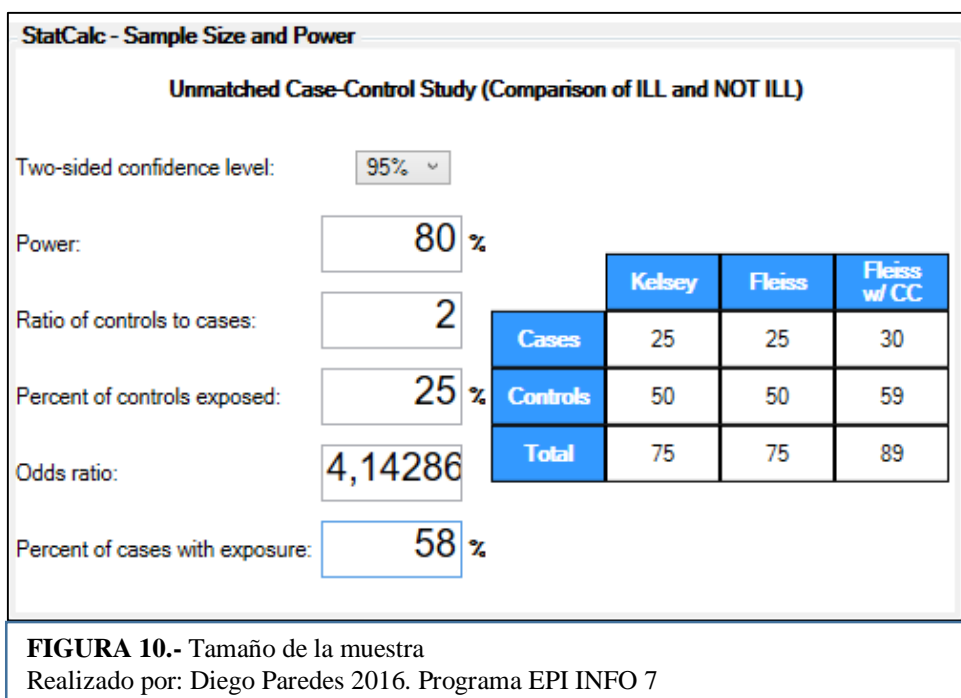
Tabla 10.- Variables			
VARIABLE	DEFINICIÓN	INDICADOR	ESCALA
Presencia de Helicobacter pylori (Variable independiente)	Bacteria gramnegativa que puede ser diagnosticada por métodos invasivos y no invasivos	Prueba de antígeno de H. pylori en heces	Positiva/Negativa
Rosácea (Variable dependiente)	Trastorno de la piel definido como una dermatosis crónica, principalmente de las convexidades de la cara central (mejillas, la barbilla, la nariz y la frente central).	Criterios: Flushing Eritema permanente Pápulas y pústulas Telangiectasia	SI/NO
Dispepsia	Patología caracterizada por una relación heterogénea de signos y síntomas atribuibles al tracto gastrointestinal superior.	Si ha presentado uno o más de los siguientes síntomas en los últimos 2 meses: <ul style="list-style-type: none"> • Dolor en epigastrio • Pirosis • Regurgitación • Náusea 	SI/NO
Edad	Cantidad de años cumplidos a la fecha de aplicación del estudio. La rosácea afecta a los adultos de 30 años o más.	Años cumplidos	Promedio Media
Sexo	Masculino/Femenino	Masculino/Femenino	Promedio
Realizado por: Diego Paredes 2016			

4.6 UNIVERSO Y MUESTRA

Universo: Pacientes que acuden a una consulta privada dermatológica de las Torres Médicas del Hospital Metropolitano en Quito.

Muestra: El tamaño de la muestra se calculó con un nivel de confianza del 95%, con un poder del 80%, y una relación 1:2 teniendo como base que un 58% de los pacientes con rosácea y 25% sin rosácea tienen H. pylori.

En total, después de realizar el cálculo, se obtienen 75 pacientes: 25 casos y 50 controles.



4.7 TIPO DE ESTUDIO

Es un estudio analítico, observacional, de casos y controles, con relación 1:2.

4.8 ANÁLISIS DE LAS VARIABLES DE CONFUSIÓN

El estudio presenta variables de confusión que pueden afectar los resultados, la primera es el diagnóstico y tratamiento anterior o actual de *Helicobacter pylori* por lo que, se toma en cuenta como criterio de exclusión.

Otras variables en cuanto a la dispepsia es que no solo el H. pylori causa esta sintomatología, sino que hay otras causas como: el uso de AINES, cirugías gastrointestinales, la enfermedad por reflujo gastroesofágico, diabetes mellitus tipo 2, neoplasias gastrointestinales y enfermedades de mal absorción. Por lo que se las toma como criterios de exclusión para selección de casos.

4.9 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Criterios de inclusión para casos

- Edad mayor de 30 años
- Pacientes con alguno de los criterios mayores para diagnóstico de rosácea propuestos por el Comité Nacional de Rosácea de Estado Unidos (2002)(5):

Flushing (eritema transitorio)

Eritema permanente

Pápulas y pústulas

Telangiectasia

- Con tratamiento tópico para rosácea previo o actual.
- Con tratamiento oral previo o actual solo con tetraciclina.
- Sin otra dermatosis aguda o crónica
- Sin tratamiento anterior o actual de H. pylori
- Con firma del consentimiento informado para ingresar al estudio

Criterios de exclusión para casos:

- Edad menor de 30 años

- Tratamiento completo anterior o actual para H. pylori
- Que use AINES o inhibidores de la bomba de protones
- Que tenga una cirugía gastrointestinal
- Que tenga una neoplasia gastrointestinal diagnosticada
- Que tenga diabetes mellitus tipo 2
- Que tenga enfermedad por reflujo gastroesofágico
- Que tenga una enfermedad de mal absorción diagnosticada.

Criterios seleccionadores de controles

- Pacientes mayores de 30 años
- Pacientes sin ningún criterio para diagnóstico de rosácea
- Sin dermatosis aguda o crónica
- Edad diferencial con el caso, de máximo 5 años.
- El sexo deberá ser el mismo del caso con el que se compara.
- Sin tratamiento anterior o actual de H. pylori
- Que no use AINES ni inhibidores de la bomba de protones
- Que no tenga una cirugía gastrointestinal
- Que no tenga una neoplasia gastrointestinal diagnosticada
- Que no tenga diabetes mellitus tipo 2
- Que no tenga enfermedad por reflujo gastroesofágico
- Que no tenga una enfermedad de mal absorción diagnosticada.
- Con firma del consentimiento informado para ingresar al estudio

Selección de casos

Los casos fueron seleccionados con los criterios de inclusión y exclusión en una consulta dermatológica privada de las Torres Médicas del Hospital Metropolitano en Quito.

Selección de controles

Los controles fueron tomados con los criterios seleccionadores por medio de pareamiento (1:2, casos y controles respectivamente) fuera de la consulta dermatológica privada de las Torres Médicas del Hospital Metropolitano en Quito.

4.10 TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y FUENTES

Técnica de investigación

- Entrevista al paciente (Historia clínica), para determinar criterios de inclusión y exclusión en casos y controles.
- Encuesta de dispepsia
- Prueba de Antígeno de H. pylori en heces - Los pacientes deben recolectar una muestra de heces y entregarla en la misma consulta dermatológica donde fueron evaluados, para luego ser llevada al Laboratorio Pérez-Rueda.

Antígeno de H. pylori en Heces⁽⁷⁶⁾

Principio de test

Es una prueba de inmunoensayo cromatográfico. El dispositivo del test de H. pylori en heces consiste de una tira o membrana absorbente cromatográfica (Zona T)

recubierta previamente con anticuerpos anti H. pylori. En el procedimiento del test, la muestra diluida en un buffer es adherida a la membrana del dispositivo y migra por acción capilar. Cuando migra los antígenos de la bacteria reaccionan con los anticuerpos y si el antígeno está presente aparece una banda color rosado en la zona T. Si no están presentes no aparece dicha banda, pero siempre debe aparecer la banda rosada en la zona de control o zona C, lo que indica que los reactivos y el dispositivo funcionan correctamente.

Materiales

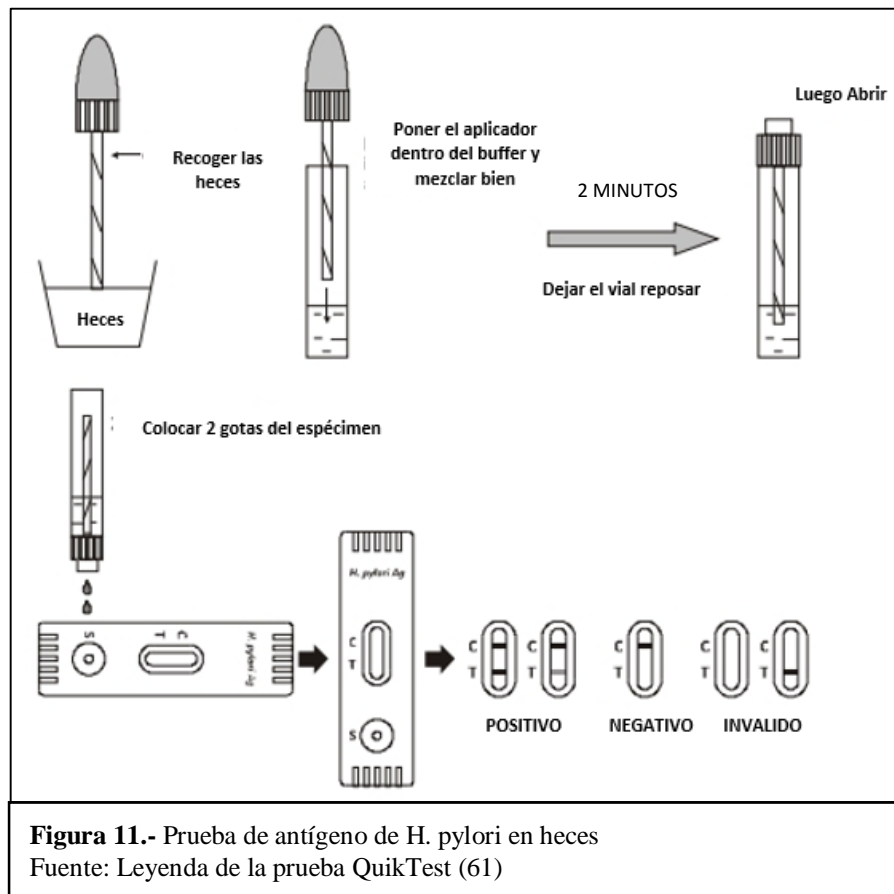
- 1.- Dispositivo cromatográfico del test
- 2.- Frasco con buffer

Procesamiento de la muestra

El equipo cuenta con un frasco con buffer, se desenrosca la parte superior que contiene un aplicador de plástico con el cual se debe recoger una pequeña porción de heces sumergiéndolo en 6 lugares diferentes de la muestra. Luego se introduce el aplicador en el frasco, se cierra y se agita fuertemente para que se mezclen las heces con el buffer, sin dejar residuos. Se deja reposar 2 minutos. Luego se destapa la parte superior del frasco nuevamente y se añaden 2 gotas de la mezcla en el dispositivo cromatográfico. Los resultados se leen a los 10 minutos. (Fig.11)

Interpretación

- Resultado positivo: Se pintan la Zona T y C
- Resultado Negativo: Se pinta la Zona C, pero no la Zona T
- Resultado inválido: Se pinta la Zona T y no la Zona C o no se pinta ninguna.



Instrumentos para recolección de información

- Historia clínica del paciente (Ver Anexo 1)
- Cuestionario. - Test rápido de Dispepsia, donde si cumple con uno o más síntomas se cataloga como paciente con dispepsia (Ver Anexo 2)

Fuente de información

Pacientes seleccionados como casos y controles

4.11 PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS

Variable Presencia de H. Pylori y Rosácea

Tabla 11.- Operacionalización de las principales variables			
Variable independiente (Presencia Helicobacter pylori)	Variable dependiente (Rosácea)		Total
	Si	No	
Positivo	A	B	F1 (a+b)
Negativo	C	D	F2 (c+d)
	C1 (a+c)	C2 (b+d)	N
Realizado por: Diego Paredes V.			

- a: Pacientes con rosácea y Helicobacter pylori positivo
- b: Pacientes sin rosácea y Helicobacter pylori positivo
- c: Pacientes con rosácea y Helicobacter pylori negativo
- d: Pacientes sin rosácea y Helicobacter pylori negativo

El análisis consiste en relacionar las variables entre sí, para encontrar una relación estadísticamente significativa y demostrar principalmente que el Helicobacter pylori está asociado con la rosácea.

Se utilizaron medidas estadísticas, entre ellas: Odds ratio con intervalos de confianza del 95% y con un valor de $p < 0,05$ para considerar una asociación estadísticamente significativa. Y t-student para relaciones las variables numéricas con las categóricas.

Se esperará entonces que los pacientes con rosácea tengan más porcentaje de Helicobacter pylori positivo en heces en relación con los pacientes control, lo que daría

una asociación estadísticamente significativa entre la bacteria y la patología mencionada.

Variable Dispepsia y Rosácea

Estas dos variables se midieron según los resultados de la encuesta y lo que se esperaba encontrar es que hay un mayor porcentaje de pacientes con rosácea que tiene dispepsia en comparación a los controles.

Programa de análisis de datos

Se utilizó el programa EpiInfo 7

4.12 ASPECTOS BIOÉTICOS

Los pacientes fueron informados sobre la investigación, sus objetivos, propósitos, la participación voluntaria y confidencialidad, en una hoja donde se explica todos esos parámetros según la OMS (Ver Anexo 3).

A los pacientes no se les realizó ningún tipo de intervención farmacológica ni física. Ellos colaboraron de forma voluntaria con una muestra de heces para el análisis del antígeno de *H. pylori*, que llevaron a la misma consulta dermatológica donde fueron evaluados, para luego ser llevadas al laboratorio. La historia clínica, la encuesta y la muestra fueron identificadas con un nombre y un apellido para que los resultados de la prueba sean entregados al propio paciente sin error de confusión, si LO SOLICITA. Además, el paciente puede requerir los resultados para ser tratado por otro facultativo en caso de ser positivo el Antígeno de *Helicobacter pylori*.

Por ello la muestra y los resultados debían estar identificados con nombre y apellido para que sean fidedignos para el paciente.

Para esto también firmaron un formulario de consentimiento en el que ellos permiten la utilización de la información recolectada para uso exclusivo de esta investigación (Ver Anexo 4)

Finalmente, el Subcomité de Bioética de la Facultad de medicina PUCE emitió una aprobación para la realización del proyecto.

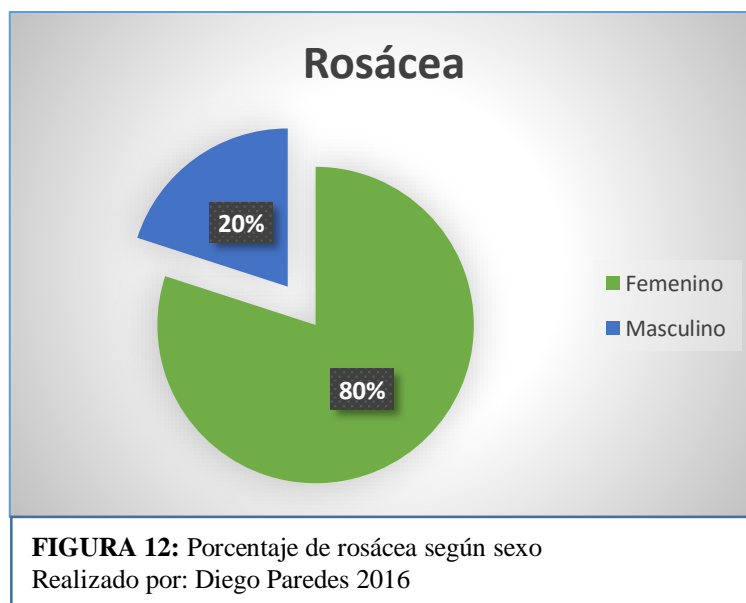
CAPÍTULO 5.- RESULTADOS

5.1 VARIABLE SEXO Y ROSÁCEA

De los 75 pacientes en el estudio, 25 pertenecieron al grupo de casos y 50 al grupo control. De los 25 pacientes con rosácea 20 (80%) fueron mujeres y 5 hombres (20%), dando relación de 4:1. OR: 1, chi cuadrado: 0,09 y valor de p: 0,75.

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	20	80%
Masculino	5	20%
Total	25	100%

Realizado por: Diego Paredes 2016



Sexo	Casos	Controles	Total
Femenino	20 (80%)	40 (80%)	60
Maculino	5 (20%)	10 (20%)	15
Total	25	50	75

Realizado por: Diego Paredes 2016

5.2 VARIABLE EDAD Y ROSÁCEA

La media de edad en los casos fue de 55,7 años con un mínimo de 34 años y un máximo de 80 años. Y en los controles la media fue de 58,5 años con un mínimo de 32 años y un máximo de 80 años.

Tabla 14.-Media de la variable edad				
	Mediana	Media \pm DE	Mínimo	Máximo
Casos	57	55,7 \pm 11,8	34	80
Controles	58,5	58,5 \pm 11,6	32	80

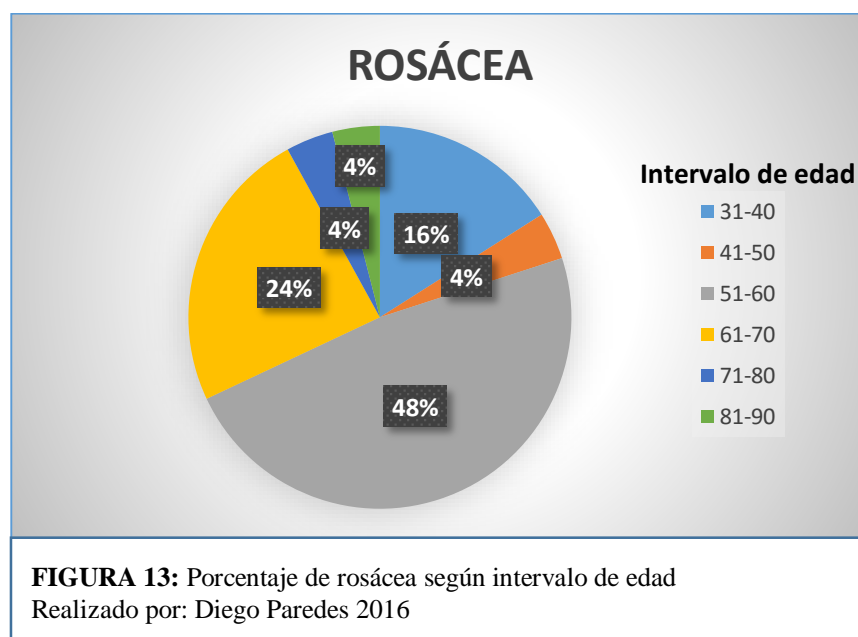
Realizado por: Diego Paredes 2016

Además, la mayoría de casos se presentaron entre los 51 y 60 años (48%).

Tabla 15.- Frecuencia de rosácea según la edad		
Intervalo de Edad	Frecuencia	Porcentaje
31-40	4	16%
41-50	1	4%
51-60	12	48%
61-70	6	24%
71-80	1	4%
81-90	1	4%
Total	25	100%

Realizado por: Diego Paredes 2016

Se obtuvo una t-student: 0,06 de la relación entre la variable edad y rosácea.



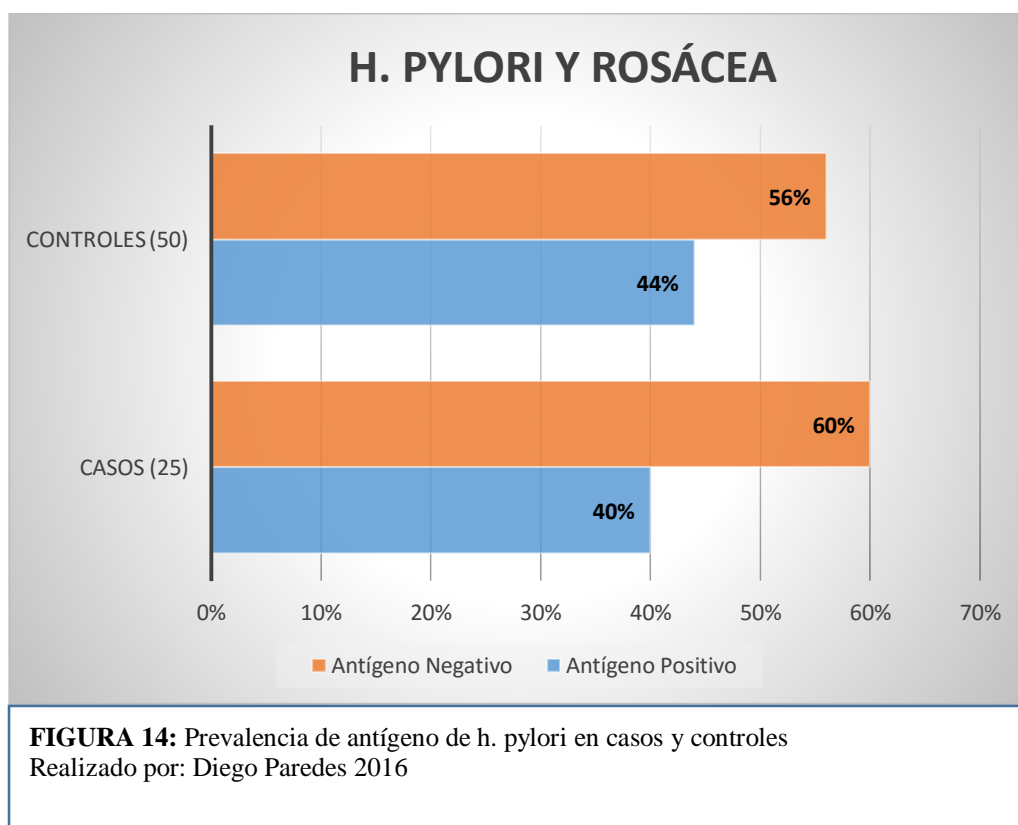
5.3 VARIABLE ANTÍGENO DE HELICOBACTER PYLORI Y ROSÁCEA

Dentro de los 25 casos, 10 (40%) tuvieron el antígeno de Helicobacter pylori positivo y 15 (60%) tuvieron el antígeno negativo. Mientras que, de los 50 controles, 22 (44%) tuvieron el antígeno positivo y 28 (56%) negativo.

Se obtuvo un OR de 0,84 con un IC 95% de 0,31 – 2,25 y un chi cuadrado corrección de Yates de 0,0068 y un valor de p de 0,93

Tabla 16.- Antígeno de H. pylori según rosácea			
	Casos	Controles	Total
Antígeno Positivo	10 (40%)	22 (44%)	32
Antígeno Negativo	15 (60%)	28 (56%)	43
Total	25	50	75

Realizado por: Diego Paredes 2016



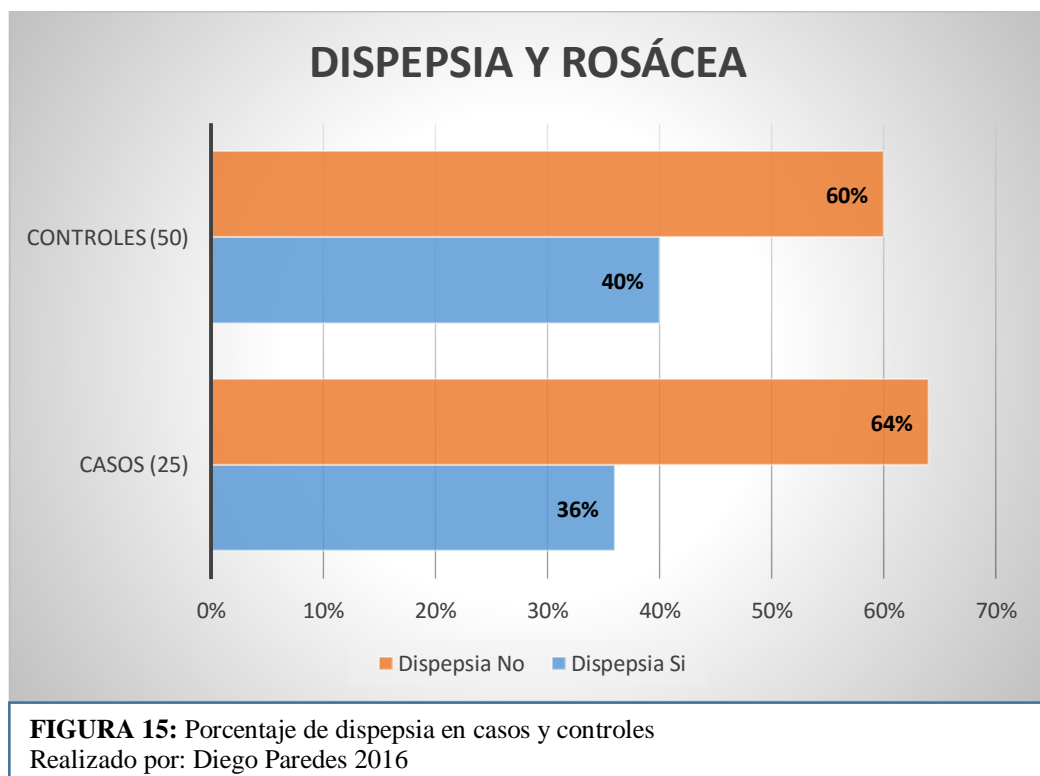
5.4 VARIABLE DISPEPSIA Y ROSÁCEA

De los 25 casos de rosácea, 9 (36%) presenta dispepsia y 16 (64%) no la presentan. Mientras que, de los 50 controles, 20 (40%) presentan dispepsia y 30 (60%) no tienen dispepsia.

Se obtuvo un OR de 0,84 con un IC 95% de 0,31 – 2,25 y un chi cuadrado corrección de Yates de 0,0070 y un valor de p de 0,93

Tabla 17.- Dispepsia según rosácea			
Dispepsia	Casos	Controles	Total
Si	9 (36%)	20 (40%)	29
No	16 (64%)	30 (60%)	46
Total	25	50	75

Realizado por: Diego Paredes 2016

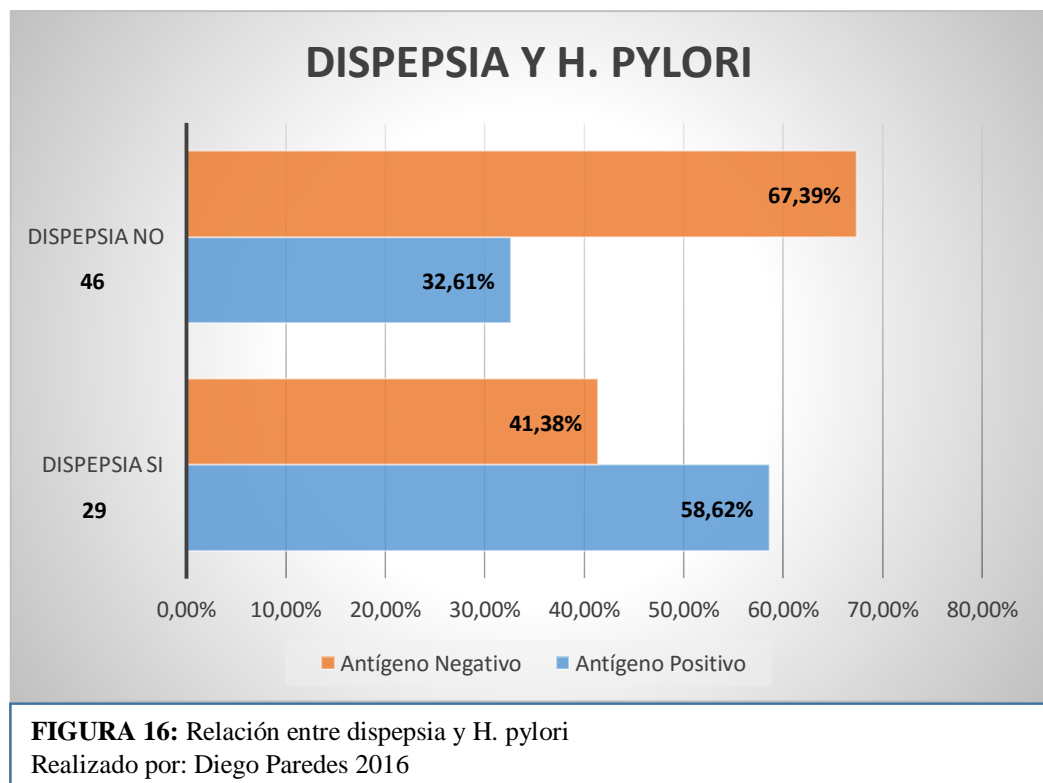


5.5 VARIABLE ANTÍGENO DE HELICOBACTER PYLORI Y DISPEPSIA

De los 75 pacientes incluidos en el estudio, 29 (38,67%) tuvieron dispepsia, de ellos 17 (58,62%) dieron positivo para H. pylori y 12 (41,38%) fueron negativos. Mientras que 46 de los 75 (61,33%) no tuvieron dispepsia, y de ellos 15 (32,61%) fueron positivos para H. pylori y 31 (67,39%) fueron negativos. Se obtuvo un OR de 2,92 con un IC 95% de 1,11 – 7,66 y un chi cuadrado con corrección de Yates de 3,91 y un valor de p de 0,04.

	Dispepsia Si	Dispepsia No	Total
Antígeno Positivo	17 (58,62%)	15 (32,61%)	32
Antígeno Negativo	12 (41,38%)	31 (67,39%)	43
Total	29	46	75

Realizado por: Diego Paredes 2016



CAPÍTULO 6.- DISCUSIÓN

La fisiopatología de la rosácea se compone de una cascada inflamatoria cuyos elementos finales ya son conocidos. Dentro de ellos están la catelicidina y la calicreina 5 (KLK5) que producen la mayoría de manifestaciones clínicas de la enfermedad. Sin embargo, los desencadenantes en algunos casos, todavía son desconocidos. Dentro de ellos están los microorganismos como el *H. pylori*, que en varios estudios se lo menciona como un desencadenante y que sin ser un patógeno de la piel, podría de alguna forma influir en la rosácea

La hipótesis hasta el momento es que los antígenos del *H. pylori* al traslocar la mucosa intestinal entran en contacto con la circulación sistémica, creando una respuesta del sistema inmune del hospedador que agrava la sintomatología de la rosácea.⁽⁶²⁾

La mayoría de los estudios mencionados dentro del capítulo de la evidencia científica entre *Helicobacter pylori* y rosácea, son de casos y controles. Utilizan en su mayoría pruebas serológicas que determinan la presencia de anticuerpos en sangre contra los antígenos del *H. pylori* y otros usan pruebas invasivas como la endoscopia.

Los resultados de esos estudios son positivos para una relación entre rosácea y *H. pylori*, ya que, los pacientes con rosácea tienen más prevalencia de esta bacteria en comparación con los pacientes control según las pruebas aplicadas. Otros añaden que la sintomatología gastrointestinal también es más prevalente en rosácea.

En esta investigación, un 40% de los pacientes con rosácea tuvieron antígeno de *Helicobacter pylori* positivo en comparación con el grupo control que tuvieron un 44% de positividad. No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre las

dos variables. De la misma forma, los pacientes con rosácea tuvieron 36% de dispepsia y los pacientes control tuvieron un 40%, por lo que no se encontró asociación. Pero, analizando casos y controles en conjunto, la dispepsia sí tuvo asociación estadísticamente significativa con la presencia de antígeno de *Helicobacter pylori* en heces. De los 29 pacientes con dispepsia 58,62% fueron positivos para *Helicobacter pylori* y de los 46 pacientes sin dispepsia 32,61% también dieron positivo. Lo que hace notar que las variables de confusión en cuanto a las otras causas de dispepsia fueron controladas con los criterios de exclusión para la selección de casos y controles, además de que, se puede concluir que el *H. pylori* sí es una bacteria asociada a dispepsia en nuestro medio.

Para analizar esta investigación con las de la bibliografía hay que tomar en cuenta dos cosas, la primera son los lugares donde se realizaron los otros estudios y la segunda son las pruebas diagnósticas que utilizaron para la detección de *Helicobacter pylori*. En cuanto a lugar de realización de los estudios, la mayoría fueron realizados en Europa, población que tiene un 40% de presencia de *Helicobacter pylori* comparado con nuestro medio que va del 70 al 90%. Además, la prevalencia de rosácea en ese medio es mayor que en el nuestro por lo que los tamaños de las muestras son mayores. Entonces como la prevalencia de *H. pylori* en nuestro medio es mayor, dificulta la asociación con una enfermedad específica.

En cuanto al segundo punto, la mayoría de estudios utilizaron pruebas serológicas de anticuerpos que tienen una baja sensibilidad y especificidad en comparación a las otras

pruebas no invasivas y no muestra una infección actual sino solo el contacto con la bacteria, lo que puede aumentar la prevalencia.

Por otro lado, el antígeno de *H. pylori* en heces es muy sensible y específico y se negativiza si hay tratamiento. Pero comparando este estudio con el de la Universidad de Naples, en donde utilizaron el antígeno en heces de *H. pylori* con 90 casos y 90 controles y encontraron que el 50% de los casos eran positivos en comparación al 20% de los controles, esta investigación no encontró diferencia, lo que prueba nuevamente que la prevalencia de la bacteria en el medio es importante.

También, hay que tomar en cuenta, la relación de casos y controles. Los estudios antes mencionados utilizaron una relación de 1:1. Mientras que en esta investigación por tomar en cuenta una prevalencia baja de rosácea que menciona la bibliografía, se aplicó una relación de 2 controles por 1 caso, lo que podría haber afectado al resultado.

Finalmente, la dispepsia y el *Helicobacter pylori* si se relacionaron en esta investigación como proponen los otros estudios, ya que la mayoría de los que tenían esta sintomatología dieron positivo para el antígeno. A su vez, como hubo menos positividad en el grupo de pacientes con rosácea también hubo menos dispepsia y no se halló una asociación entre esta sintomatología gastrointestinal y la enfermedad estudiada.

CAPÍTULO 7.- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

CONCLUSIONES

- ❖ Las mujeres son las que más presentan rosácea en comparación con los hombres con una relación de 4:1.
- ❖ El grupo de edad más afectado fue entre los 51 y 60 años.
- ❖ En nuestro medio no hay asociación entre *Helicobacter pylori* y rosácea. La prevalencia del antígeno de *Helicobacter Pylori* en heces no es mayor en pacientes con rosácea en comparación a los pacientes control.
- ❖ No hay asociación entre dispepsia y rosácea. La prevalencia de dispepsia en los pacientes con rosácea no es mayor que en los pacientes sin rosácea.
- ❖ Existe asociación entre dispepsia y *Helicobacter pylori*, estadísticamente significativa. Los pacientes con dispepsia tuvieron más prevalencia del antígeno de *H. pylori* en heces en comparación al grupo que no tuvo dispepsia.

RECOMENDACIONES

- ❖ Según este estudio no se debe indagar la presencia de *Helicobacter pylori* en pacientes con rosácea de nuestro medio, a menos que presenten sintomatología de dispepsia.
- ❖ Si los pacientes con rosácea presentan infección por *Helicobacter pylori*, deben ser tratados por un facultativo en primer nivel de atención o si hay factores de riesgo por un Gastroenterólogo que prescriba el mejor tratamiento según la condición clínica del paciente.
- ❖ Se debe plantear otros estudios que investiguen la prevalencia real de rosácea en nuestro medio, para que, a partir de ellos se identifiquen mejor las causas de esta patología.
- ❖ La prevalencia debe ser investigada cumpliendo todos los criterios diagnósticos de rosácea, para que no exista error por el subdiagnóstico o la confusión con otras patologías como el acné.
- ❖ Con la prevalencia real se debe proponer nuevamente otro estudio similar al realizado, con una muestra más grande y con una relación de un caso por un control (1:1) para ratificar los resultados de esta investigación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bologna JL, Jorizzo JL, editores. Dermatología. Vol 1, 4th ed. España: Elsevier; 2004
2. Lowell A. Goldsmith, Stephen I. Katz, Barbara A. Gilchrest, Amy S. Paller, David J. Leffell, Klaus Wolff editores. Fitzpatrick Dermatología en Medicina General. Vol 1, 8va ed. España: Editorial Panamericana; 2014
3. Elewski BE, Draelos Z, Dréno B, Jansen T, Layton A, Picardo M. Rosacea - global diversity and optimized outcome: proposed international consensus from the Rosacea International Expert Group. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(2):188.
4. Chosidow O and Cribierc B. Epidemiology of rosacea: Updated data. *Ann Dermatol Venereol* 2011; 138(1): 124–128.
5. Aimee M. Two, Wiggin Wu, Richard L. Gallo. Rosacea, Part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015;72(5):761-762
6. Castañeda-Casimiro J y cols. Péptidos antimicrobianos. *Alergia e Inmunología*. 2009;18(1): 16-29
7. Yamasaki K, Di Nardo A, Bardan A, et al. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nat Med*. 2007;13(1):975-980
8. Yamasaki K, Schaubert J, Coda A, et al. Kallikrein-mediated proteolysis regulates the antimicrobial effects of cathelicidins in skin. *FASEB J*. 2006;20(1):2068-2080.
9. Koczulla R, von Degenfeld G, Kupatt C, et al. An angiogenic role for the human peptide antibiotic LL-37/hCAP-18. *J Clin Invest*. 2003;111(1):1665-1672.
10. Schaubert J, Dorschner RA, Coda AB, et al. Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a vitamin D-dependent mechanism. *J Clin Invest*. 2007;117(1):803-811.
11. Spickett SC. Studies on *Demodex folliculorum* Simon (1842). I. Life history. *Parasitology* 1961; 51 (1): 181–192.
12. De Dulanto F, Camacho-Martinez F. Demodicidose “gravis”. *Ann Dermatol Venereol* 1979; 106(1): 699–704.
13. Forton F. Demodex et inflammation pérfolliculaire chez l’homme: revue et observation de 69 biopsies. *Ann Dermatol Venereol* 1986; 113(1):1047–1058.
14. Pena GP, Andrade Filho JS. Is Demodex really non pathogenic? *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2000; 42(1): 171–173.
15. Roihu T, Kariniemi AL. Demodex mites in acne rosacea. *J Cutan Pathol*. 1998;25(1):550-552
16. Kocak M, Yagli S, Vahapoglu G, Eksioglu M. Permethrin 5% cream versus metronidazole 0.75% gel for the treatment of papulopustular rosacea. *A*

- randomized double-blind placebo-controlled study. *Dermatology*. 2002;205(1):265-270.
17. Bastos MC, Ceotto H, Coelho ML, Nascimento JS. Staphylococcal antimicrobial peptides: relevant properties and potential biotechnological applications. *Curr Pharm Biotechnol*. 2009;10:38-61.
 18. Whitfeld M, Gunasingam N, Leow LJ, Shirato K, Preda V. Staphylococcus epidermidis: a possible role in the pustules of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(1):49-52.
 19. Wanke I, Steffen H, Christ C, et al. Skin commensals amplify the innate immune response to pathogens by activation of distinct signaling pathways. *J Invest Dermatol*. 2011;131(2):382-390.
 20. Naru E, Suzuki T, Moriyama M, et al. Functional changes induced by chronic UVA irradiation to cultured human dermal fibroblasts. *Br J Dermatol*. 2005;153(2):6-12.
 21. Muto Y, Wang Z, Vandenberghe M, Two A, Gallo RL, Di Nardo A. Mast cells are key mediators of cathelicidin initiated skin inflammation in rosacea. *J Invest Dermatol*. 2014;134(1):2728-2736.
 22. Brauchle M, Funk JO, Kind P, Werner S. Ultraviolet B and H₂O₂ are potent inducers of vascular endothelial growth factor expression in cultured keratinocytes. *J Biol Chem*. 1996;271(2):21793-21797
 23. Yamasaki K, Gallo RL. The molecular pathology of rosacea. *J Dermatol Sci*. 2009;55(2):77-81.
 24. Pecze L, Szabo K, Szell M, et al. Human keratinocytes are vanilloid resistant. *PloS One*. 2008;3(2):3419.
 25. Sulk M, Seeliger S, Aubert J, et al. Distribution and expression of non-neuronal transient receptor potential (TRPV) ion channels in rosacea. *J Invest Dermatol*. 2012;132(1):1253-1262.
 26. Lazaridou E, Fotiadou C, Ziakas NG, Giannopoulou C, Apalla Z, Ioannides D. Clinical and laboratory study of ocular rosacea in northern Greece. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(1):1428-1431.
 27. Ghanem VC, Mehra N, Wong S, Mannis MJ. The prevalence of ocular signs in acne rosacea: comparing patients from ophthalmology and dermatology clinics. *Cornea*. 2003;22(1):230-233.
 28. Oltz M, Check J. Rosacea and its ocular manifestations. *Optometry Journal*. 2011;82(1):92-103
 29. Naldi L, Rebora A. Clinical practice. Seborrheic dermatitis. *N Engl J Med* 2009(2); 360:387.
 30. Al-Mutairi N. Nosology and therapeutic options for lupus miliaris disseminatus faciei. *J Dermatol* 2011(1); 38:864.
 31. Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. *Lancet* 2012(1); 379:361.
 32. Pelle MT, Crawford GH, James WD. Rosacea: II. Therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51(2):499-512.

33. Draelos ZD, Cosmetics in acne and rosacea. *Semin Cutan Med Surg.* 2001;20(3):209.
34. Dirschka T, Tronnier H, Folster-Holst R. Epithelial barrier function and atopic diathesis in rosacea and perioral dermatitis. *Br J Dermatol.* 2004;150(2):1136-1141.
35. Laquieze S, Czernielewski J, Baltas E. Beneficial use of Cetaphil moisturizing cream as part of a daily skin care regimen for individuals with rosacea. *J Dermatolog Treat.* 2007;18(3):158-162.
36. Aguero F. Tratamiento actual de rosácea. *Revista Tenencias en Medicina Uruguay.* 2013(8): 136-143.
37. Odom R, Dahl M, Dover J, et al. Standard management options for rosacea, part 1: overview and broad spectrum of care. *Cutis.* 2009(1);84:43-47.
38. Narayanan S, Hunerbein A, Getie M, Jackel A, Neubert RH. Scavenging properties of metronidazole on free oxygen radicals in a skin lipid model system. *J Pharm Pharmacol.* 2007;59(1):1125-1130.
39. Van Zuuren EJ, Kramer SF, Carter BR, Graber MA, Fedorowicz Z. Effective and evidence-based management strategies for rosacea: summary of a Cochrane systematic review. *Br J Dermatol.* 2011;165:760-781.
40. Dahl MV, Katz HI, Krueger GG, et al. Topical metronidazole maintains remissions of rosacea. *Arch Dermatol.* 1998;134(1): 679-683.
41. Coda AB, Hata T, Miller J, et al. Cathelicidin, kallikrein 5, and serine protease activity is inhibited during treatment of rosacea with azelaic acid 15% gel. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(1):570-577.
42. Del Rosso JQ. Evaluating the role of topical therapies in the management of rosacea: focus on combination sodium sulfacetamide and sulfur formulations. *Cutis.* 2004; 73(2):29-33.
43. Rahman MQ, Ramaesh K, Montgomery DM. Brimonidine for glaucoma. *Expert Opin Drug Saf.* 2010;(9):483-491.
44. Fowler J, Jarratt M, Moore A, et al. Once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% is a novel treatment for moderate to severe facial erythema of rosacea: results of two multicentre, randomized and vehicle-controlled studies. *Br J Dermatol.* 2012;166(2):633-641.
45. Yamasaki K, Gallo RL. The molecular pathology of rosacea. *J Dermatol Sci.* 2009;55(1):77-81.
46. Ertl GA, Levine N, Kligman AM. A comparison of the efficacy of topical tretinoin and low-dose oral isotretinoin in rosacea. *Arch Dermatol.* 1994;130(1):319-324.
47. Kocak M, Yagli S, Vahapoglu G, Eksioglu M. Permethrin 5% cream versus metronidazole 0.75% gel for the treatment of papulopustular rosacea. A randomized double-blind placebo-controlled study. *Dermatology.* 2002;205:265-270.
48. Forstinger C, Kittler H, Binder M. Treatment of rosacea-like demodicidosis with oral ivermectin and topical permethrin cream. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41(1):775-777.

49. Aimee M. Two, Wiggin Wu, Richard L. Gallo. Rosacea, Part 2, Topical and systemic therapies in the treatment of rosacea. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015;72(5):761/762
50. Wise RD. Submicrobial doxycycline and rosacea. *Compr Ther*. 2007;33(1):78-81.
51. Kennedy Carney C, Cantrell W, Elewski BE. Rosacea: a review of current topical, systemic and light-based therapies. *G Ital Dermatol Venereol*. 2009;144(1):673-688.
52. Park H, Del Rosso JQ. Use of oral isotretinoin in the management of rosacea. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2011;4(1):54-61.
53. Erdogan FG, Yurtsever P, Aksoy D, Eskioglu F. Efficacy of low-dose isotretinoin in patients with treatment-resistant rosacea. *Arch Dermatol*. 1998;134(1):884-885.
54. Dispenza MC, Wolpert EB, Gilliland KL, et al. Systemic isotretinoin therapy normalizes exaggerated TLR-2- mediated innate immune responses in acne patients. *J Invest Dermatol*. 2012;132(2):2198-2205.
55. Del Rosso JQ, Thiboutot D, Gallo R, et al. Consensus recommendations from the American Acne & Rosacea Society on the management of rosacea, part 5: a guide on the management of rosacea. *Cutis*. 2014;93(1):134-138.
56. Murray P., Ken S., Michael A., editores. *Microbiología médica*. 6ta edición. España: Elsevier;2009
57. Tonkic A, Tonkic M, Lehours P, Mégraud F. Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2012;58(1)1523-5378
58. Calvet X, Ramírez Lazaro MJ, Lehours P, Megraud F. Diagnosis and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2013;18(Suppl. 1):5e11.
59. Cheng-Yen Kao, Bor-Shyang Sheu, Jiunn-Jong Wu. *Helicobacter pylori* infection: An overview of bacterial virulence factors and pathogenesis. *Biomedical Journal* 2016;24(1) 14 -23.
60. Weeks DL, Eskandari S, Scott DR, Sachs G. A Hp-gated urea channel: the link between *Helicobacter pylori* urease and gastric colonization. *Science* 2000;10(1);287
61. Miller EF, Maier RJ. Ammonium metabolism enzymes aid *Helicobacter pylori* acid resistance. *J Bacteriol* 2014;196(1):3074-3081.
62. Eaton KA, Suerbaum S, Josenhans C, Krakowka S. Colonization of gnotobiotic piglets by *Helicobacter pylori* deficient in two flagellin genes. *Infect Immun* 1996;64(1):2445-2448.
63. Kao CY, Sheu BS, Sheu SM, Yang HB, Chang WL, Cheng HC, et al. Higher motility enhances bacterial density and 20 biomedical journal 39 (2016) 14 e2 3 inflammatory response in dyspeptic patients infected with *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2012;17(1):411-416
64. Iver D, Arnqvist A, Ogren J, Frick IM, Kersulyte D, Incecik ET, et al. *Helicobacter pylori* adhesin binding fucosylated histoblood group antigens revealed by retagging. *Science* 1998;279(1):373-377

65. Mahdavi J, Sonden B, Hurtig M, Olfat FO, Forsberg L, Roche N, et al. *Helicobacter pylori* SabA adhesin in persistent infection and chronic inflammation. *Science* 2002;297(1):573-578.
66. Terebiznik MR, Vazquez CL, Torbicki K, Banks D, Wang T, Hong W, et al. *Helicobacter pylori* VacA toxin promotes bacterial intracellular survival in gastric epithelial cells. *Infect Immun* 2006;74(1):6599-65614.
67. Higashi H, Tsutsumi R, Fujita A, Yamazaki S, Asaka M, Azuma T, et al. Biological activity of the *Helicobacter pylori* virulence factor CagA is determined by variation in the tyrosine phosphorylation sites. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99(1):14428-33.
68. Zekayi Kutlubay, Tuba Zara, Burhan Engin, Server Serdaroglu, Yalcın Tuzun, et. al. *Helicobacter pylori* infection and skin disorders. *Hong Kong Med J* 2014;20(3)17–24.
69. Ahu Yorulmaz, Seray Cakmak Kulcu. *Helicobacter pylori* and inflammatory skin diseases. *World J Dermatol* 2015 August 2; 4(3): 120-128
70. Harry LT, George L. *Helicobacter pylori*, physiology. Vol 1, 1 ed. EE.UU: ASM PRESS;2001
71. Argente P., Álvarez M., editores. *Semiología Médica*, 1era edición. España: Editorial Panamericana;2007
72. Ford AC, Marwaha A, Lim A, Moayyedi P. What is the prevalence of clinically significant endoscopic findings in subjects with dyspepsia? Systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:830-7
73. Ferrandiz Juan. *Dispepsia*. *Actualizaciones en Medicina Familiar*. 2014;10(3):1-5.
74. A. Fraser, B. C. Delaney, A. C. Ford, M. Qume, P. Moayyedi. The Short-Form Leeds Dyspepsia Questionnaire validation study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics Journal*. 2010. 3(2) 477-486
75. Zekayi K., Tuba Z., Burhan E., Server S., Yalcın T., Erkan Y., Bulent E., *Helicobacter pylori* infection and skin disorders. *Hong Kong Med J* 2014;20:317–24.
76. Trouba KJ, Hamadeh HK, Amin RP, Germolec DR. Oxidative stress and its role in skin disease. *Antioxid Redox Signal* 2002; (4):665-67.
77. Fernández A., Campillo A., Bernal V. *Dispepsia funcional y orgánica*. Manejo general y extrahospitalario del paciente con dispepsia no investigada. *Medicine*. 2008;10(2): 8
78. Elvira Garza-González, Guillermo Ignacio Perez-Perez, Héctor Jesús Maldonado-Garza. A review of *Helicobacter pylori* diagnosis, treatment, and methods to detect eradication. *World J Gastroenterol* 2014 February 14; 20(6): 1438-1449
79. Yvette J. Debets-Ossenkopp¹, Germán Reyes, Janet Mulder, Birgit M. van de Stegge. Characteristics of clinical *Helicobacter pylori* strains from Ecuador. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2003) 51, 141–145

80. Loyd RA, McClellan DA. Update on the evaluation and management of functional dyspepsia. *Am Fam Physician* 2011; 83: 547-552 [PMID: 21391521]
81. Diaz C, O'Callaghan CJ, Khan A, Ilchyshyn A. Rosacea: a cutaneous marker of *Helicobacter pylori* infection? Results of a pilot study. *Acta Derm Venereol* 2003;83:282-6
82. Utaş S, Ozbakir O, Turasan A, Utaş C. *Helicobacter pylori* eradication treatment reduces the severity of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:433-5.
83. Argenziano G, Donnarumma G, Iovene MR, Arnese P, Baldassarre MA, Baroni A. Incidence of anti-*Helicobacter pylori* and anti-CagA antibodies in rosacea patients. *Int J Dermatol*. 2003;4(2):601-604
84. AG Gravina, A. Federico, E Ruocco, A lo Schiavo. *Helicobacter pylori* infection but not small intestinal bacterial overgrowth may play a pathogenic role in rosacea. *UEG Journal*; 2015. 3(1) 17-24
85. Szlachcic A. The link between *Helicobacter pylori* infection and rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16(1):328-33.

ANEXOS

ANEXO 1.- HISTORIA CLÍNICA

<i>NOMBRE</i>	<i>APELLIDO</i>	<i>SEXO (M-F)</i>

1.- DATOS DE FILIACIÓN

Edad:	Instrucción:	Telf:
Estado Civil:	Ocupación:	Dir:

2.- ANTECEDENTES PERSONALES

Antecedentes patológicos personales:	Antecedentes quirúrgicos	Medicación
--------------------------------------	--------------------------	------------

3.- ROSÁCEA

SÍ:	TRATAMIENTO PREVIO:
NO:	SÍ:
	NO:

4.- TEST RÁPIDO DE DISPEPSIA:

DISPEPSIA SÍ:	DISPEPSIA NO:
---------------	---------------

Realizado por: Diego Paredes 2016

ANEXO 2

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

ENCUESTA PARA EL ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE ROSÁCEA Y
HELICOBACTER PYLORI

NOMBRE:

EDAD:

SEXO:

1.- ¿Durante los últimos dos meses Ud. ha presentado dolor en la parte alta del abdomen?



Si _____ No _____

2.- ¿Durante los últimos dos meses Ud. ha presentado ardor en la parte de atrás del esternón?



Si _____ No _____

3.- ¿Durante los últimos dos meses Ud. ha presentado regurgitación (sensación de ácido en la boca que viene del estómago)?

Si _____ No _____

4.- ¿Durante los últimos dos meses Ud. ha presentado náusea?

Si _____ No _____

Fuente: Referencia bibliográfica 74

ANEXO 3

Pontificia Universidad Católica del Ecuador

Facultad de Medicina

Documento de Consentimiento Informado para la investigación de Helicobacter Pylori como factor asociado a pacientes con rosácea

INFORMACIÓN

Yo Diego Paredes V., estudiante de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, estoy investigando sobre la relación de la rosácea con una bacteria llamada *Helicobacter pylori*, como paso previo a la obtención del título de Médico Cirujano, y Ud. ha sido seleccionado para participar en la investigación. Dentro de este documento encontrará la información necesaria. Si tiene alguna pregunta no dude en realizarla.

Propósito y selección de participantes

La rosácea es un problema de la piel que produce enrojecimiento y granos que puede estar relacionada con *Helicobacter pylori*, bacteria que empeora la enfermedad.

La investigación consiste en seleccionar a los pacientes que presentan rosácea y a otros que no tienen la enfermedad. Se les encuestará sobre síntomas gástricos y luego cada paciente proporcionará una muestra de heces a mi persona para llevarla a ser analizada en el laboratorio y determinar si presenta el antígeno de *Helicobacter pylori* positivo.

El objetivo de la investigación es relacionar la bacteria con la enfermedad, lo que podría ser de gran ayuda para el desarrollo de otros estudios para el tratamiento de la rosácea.

Participación voluntaria y confidencialidad

La participación en la investigación es de carácter voluntario por lo cual, durante el proceso de la misma, los participantes tienen plena libertad de abandonar el estudio en el momento que lo requieran bajo ninguna responsabilidad, el cual no conlleva represalias, ni pérdida de ningún beneficio. Además, los instrumentos de investigación como la historia clínica y la muestra llevarán un nombre y un apellido para tener plena identificación de los resultados a ser entregados a su persona, si así LO SOLICITA. Pero esos datos personales serán de uso exclusivo de esta investigación y NO SERÁN PUBLICADOS DE NINGUNA MANERA.

Duración, riesgos, beneficios, costo y presentación de resultados

La investigación solo consiste en la evaluación de los pacientes con rosácea y sin rosácea y los resultados de la muestra los obtendrá 24 horas después de que sea entregada en el laboratorio y se le comunicará personalmente. No existen riesgos ya que la muestra la proporciona Ud. y no se intervendrá en nada. El costo de la prueba es asumido por mi persona y no tiene ningún valor económico para Ud.

Su participación es muy importante para realizar mi estudio, por lo cual le garantizo la retroalimentación de los resultados para que usted pueda sacar el máximo beneficio de los mismos. Además, los datos obtenidos permitirán realizar futuros proyectos que puedan mejorar el manejo de la rosácea

Forma en la que debe recoger la muestra

1. Utilice la paleta y la caja que se le entregó.
2. Recoja la primera muestra de la mañana. Debe realizar la deposición en un recipiente aparte para que la muestra no se contamine con orina
3. Tome una pequeña parte de la muestra con la paleta desechable y colóquela en la caja recolectora, luego ciérrela con cuidado.
4. Con la caja viene un papel en el que colocará solo su nombre y apellido
5. Por último, introduzca la muestra en una funda plástica y llévela al consultorio dermatológico.

Si tiene cualquier pregunta puede hacerla ahora o más tarde, incluso después de haberse iniciado el estudio. Si desea hacer preguntas más tarde, puede contactarme: 0996430869 o al e-mail: diegofpv4@gmail.com

ANEXO 4

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO

Yo, _____, he leído la información proporcionada. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Consiento voluntariamente participar en esta investigación y que la información recolectada en la encuesta junto con el resultado de la prueba diagnóstica de Antígeno de Helicobacter pylori en heces, sean utilizados únicamente y para uso exclusivo de la tesis para obtención del título de Médico Cirujano con la disertación **HELICOBACTER PYLORI COMO FACTOR ASOCIADO EN PACIENTES CON ROSÁCEA.**

A través de mi firma autorizo al uso de los datos antes mencionados, ya que, es con el fin de actos académicos y asegura total confidencialidad a mi persona.

Firma del Participante _____

Fecha _____