Documento descargado de http://www.elsevier.es el 20/06/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en la hepatopatía crónica y relación con sus complicaciones: revisión sistemática y metaanálisis

Localizador web
Artículo 45.996

Javier P. Gisbert, Ricardo Moreno-Otero y José María Pajares

Servicio de Gastroenterología y Hepatología. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid. España.

La infección por *Helicobacter pylori* representa el factor etiológico fundamental de la gastritis crónica y la enfermedad ulcerosa gastroduodenal, así como del adenocarcinoma y linfoma gástricos[1]. La relación entre *H. pylori* y otras entidades nosológicas, como la hepatopatía crónica, es más controvertida. El número de trabajos llevados a cabo en los últimos años ha sido ingente, alcanzando con frecuencia resultados discordantes. Esta "abrumadora" cantidad de información contradictoria explica en ocasiones la confusión reinante. Por el contrario, en otras enfermedades la escasez de estudios es precisamente responsable de que persistan aún las dudas.

En primer lugar existe controversia sobre si la prevalencia de la infección por *H. pylori* en los pacientes con hepatopatía crónica es mayor o menor que en la población general. Los pacientes con enfermedades hepáticas crónicas, fundamentalmente cirrosis hepática, tienen un mayor riesgo de sufrir complicaciones digestivas, algunas de ellas, como la gastritis o la úlcera gastroduodenal, de características similares a las descritas en los pacientes con función hepática normal. Sin embargo, se desconoce si la infección por *H. pylori* desempeña en ambos tipos de pacientes –con y sin hepatopatía– un mismo papel. Por otra parte, la enfermedad hepática desencadena en ocasiones complicaciones digestivas específicas, como la gastropatía de la hipertensión portal (GHP), situación de la que tampoco se conoce con precisión la posible responsabilidad de *H. pylori*. Por último, los pacientes con hepatopatía crónica padecen con relativa frecuencia una serie de complicaciones extradigestivas, como la encefalopatía hepática (EH), entidad en la que se ha planteado que la infección por *H. pylori* podría actuar como factor desencadenante.

El objetivo de este manuscrito es revisar sistemáticamente y realizar un metaanálisis de la relación entre la infección por *H. pylori* y la hepatopatía crónica. No sólo se pretende revisar esta relación desde una perspectiva epidemiológica (valorando si la prevalencia de infección es diferente de la de la población general, los posibles paralelismos epidemiológicos entre la infección por *H. pylori* y la de ciertos virus hepatotropos o el efecto del alcohol sobre la prevalencia del microorganismo), sino que también se evaluará el posible papel que pueda desempeñar el microorganismo en diversas complicaciones que con frecuencia sufren estos pacientes, como es el caso de la úlcera péptica, la GHP o la EH.

Palabras clave: Helicobacter pylori. Encefalopatía hepática. Gastropatía de la hipertensión portal. Hepatopatía crónica. Cirrosis. Alcohol.

Key words: Helicobacter pylori. Hepatic encephalopathy. Portal hypertensive gastropathy. Congestive gastropathy. Chronic liver disease. Cirrhosis. Alcohol.

Correspondencia: Dr. J.P. Gisbert.
Playa de Mojácar, 29. Urb. Bonanza. 28669 Bobadilla del Monte. Madrid.
Correo electrónico:gisbert@meditex.es

Recibido el 6-2-2002; aceptado para su publicación el 19-4-2002.

Metodología de la revisión

Para cumplir los objetivos mencionados se efectuó una búsqueda bibliográfica en Internet hasta enero de 2002 empleando el motor de búsqueda Pubmed. Se utilizaron los siguientes descriptores o palabras clave (en todos los campos de búsqueda): *pylori* AND ("chronic liver disease" OR cirrhosis OR hepatitis OR "hepatic encephalopathy" OR "portal hypertensive gastropathy" OR "congestive gastropathy" OR alcohol). Asimismo, se revisaron las referencias bibliográficas incluidas en las revisiones identificadas sobre la relación entre *H. pylori* y enfermedad hepática, así como las referencias empleadas en los artículos que cumplieron los criterios de selección. Se incluyeron artículos publicados en cualquier idioma. En los estudios de prevalencia de *H. pylori* en los pacientes con hepatopatía crónica se planteó *a priori* realizar subanálisis en función de que la técnica diagnóstica de la infección fuera la serología u otra diferente, al haberse descrito en diversos estudios una discordancia entre los métodos serológicos y los basados en la biopsia gástrica. En los estudios de casos (pacientes con hepatopatía crónica) y controles (pacientes con función hepática normal) se llevó a cabo un subanálisis dependiendo de las siguientes variables: etiología de la hepatopatía, tipo de control (individuos sanos o dispépticos) y método diagnóstico de infección por *H. pylori*. En los estudios que valoraban la presencia de úlcera péptica, el subanálisis fue realizado en función de su localización. La variable principal considerada fue la prevalencia de infección por *H. pylori*. En los estudios no comparativos se calculó la media y el intervalo de confianza (IC) del 95%. En los estudios comparativos (en función de la existencia de hepatopatía, úlcera péptica, GHP o EH) se realizó un metaanálisis combinando las *odds ratio* (OR) de los estudios individuales en una OR global, utilizando un modelo de efectos aleatorios (método de DerSimonian-Laird). Se calculó la significación estadística y los IC del 95% de dichas OR. La homogeneidad entre el efecto de los diferentes estudios se evaluó mediante la prueba de homogeneidad basada en la prueba de la χ^2 ($p < 0,05$). Los cálculos mencionados se efectuaron mediante el programa de libre disposición Review Manager 4.1. Los métodos estadísticos y las fórmulas matemáticas se describen con detalle en el manual de la Colaboración Cochrane *(Handbook of the Cochrane Collaboration and the RevMan User Guide)*[2].

Prevalencia de la infección por *H. pylori* en la hepatopatía crónica

A partir de los 29 estudios identificados en la presente revisión que valoraban la prevalencia de *H. pylori* en pacientes con enfermedad hepática[3-30], se ha calculado una prevalencia media de infección del 61%, pero con notables diferencias entre los diversos estudios (tabla 1). Más interesantes e informativos son los 14 estudios en los que se dispone de un grupo control[6,9-13,15,17-20,24,28,31] (tabla 2), que demuestran que globalmente la prevalencia media de infección es sólo

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 20/06/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

TABLA 1

Prevalencia de infección por *H. pylori* en pacientes con hepatopatía crónica

Autores	N.º de pacientes	Diagnóstico de *H. pylori*	Prevalencia de *H. pylori* (%)
Tsai[3]	130	H, TRU, S	76
Tsai[4]	140	H, TRU	76
Chen et al[5]	108	S	43
Zullo et al[6]	226	H, TRU	60
Calvet et al[7]	209	S	50
Calvet et al[8]	190	S	49
Ponzetto et al[9]	45	S	89
Ponzetto et al[10]	70	S	77
Wu et al[11]	120	S	68
McCormick et al[12]	74	H	26
Siringo et al[13]	153	S	76
Balan et al[14]	50	H	40
Bahnacy et al[15]	90	H, C	26
Rudi et al[16]	118	S	54
Floreani et al[17]	33	H	49
Floreani et al[17]	33	S	83
Nardone et al[18]	105	H	63
Foster et al[19]	23	H	13
Flisiak et al[20]	82	H	83
Vásconez et al[21]	62	TRU, TAU	52
Gubbins et al[22]	188	S	72
Huber et al[23]	132	S	36
Pellicano et al[24]	254	S	89
Xu y Jiang[25]	35	H	71
Yeh et al[26]	109	H	52
Spinzi et al[27]	52	S	86
Fan et al[28]	96	S	57
Kataev et al[29]	76	C	47
Schmulson et al[30]	33	H, TAU	45
Media			61,1

S: serología; H: histología; TRU: test rápido de la ureasa; C: cultivo; TAU: test del aliento con ^{14}C-urea. Prevalencia media de la infección por *H. pylori* en estudios que emplean la serología como método diagnóstico: 62,2%; cuando se utilizan otros métodos (basados en la biopsia gástrica): 56,9%.

discretamente superior (65%; IC del 95%, 63-68%) en los pacientes con hepatopatía crónica que en los controles (53%; IC del 95%, 51-55%). La OR global del efecto de la presencia de hepatopatía crónica sobre la infección por *H. pylori* fue de 1,21 (IC del 95%, 0,68-2,17). Sin embargo, estos resultados no son en absoluto homogéneos (hecho evidenciado por la prueba estadística de homogeneidad), lo que indica que están siendo agrupados en el mismo análisis estudios con muy diferentes características, hecho que obliga a realizar diversos subanálisis. A continuación se exponen aquellos factores que podrían explicar los resultados opuestos obtenidos por los diferentes autores y la heterogeneidad identificada en el presente metaanálisis.

En primer lugar, en los estudios de casos y controles estos últimos no son siempre los adecuados, pues con frecuencia son seleccionados de entre aquellos en los que se realiza una gastroscopia por presentar síntomas de dispepsia (es sabido que los pacientes dispépticos tienen, globalmente, una prevalencia de infección superior a la de la población general[32]). De este modo, cuando analizamos por separado los estudios que incluían como controles a individuos con dispepsia, la prevalencia de infección en los pacientes con hepatopatía crónica fue, como cabía esperar, menor que en los dispépticos (51%; IC del 95%, 47-55%, frente al 67%; IC del 95%, 63-71%), con una OR de 0,14 (IC del 95%, 0,24-0,72) (fig. 1). Por el contrario, cuando se analizaron los estudios que incluían a controles sanos ("auténticos" controles), la prevalencia de *H. pylori* fue mayor en los pacientes con enfermedad hepática (68%; IC del 95%, 64-71%, frente al 48%; IC del 95%, 46-50%), con una OR de 2,52 (IC del 95%, 1,47-4,33) (fig. 2).

En este sentido, hace ya varias décadas se demostró que la secreción ácida gástrica se encuentra disminuida en los pacientes cirróticos, probablemente debido a alteraciones en el flujo sanguíneo de la mucosa gástrica consecuencia de la existencia de hipertensión portal[33]. Esta hipoacidez podría, en teoría, facilitar la colonización gástrica por *H. pylori*, de igual modo que en los experimentos de autoinoculación los voluntarios logran ser infectados únicamente tras la disminución de la secreción ácida inducida por fármacos antisecretores[34]. No obstante, esta mayor prevalencia de infección observada en los pacientes con hepatopatía podría no ser real, sino traducir un sesgo derivado de los métodos diagnósticos de infección por *H. pylori* empleados en los estudios con controles sanos, pues existe la posibilidad de que la enfermedad hepática *per se* interfiera con alguno de estos métodos. Así, se ha planteado que las pruebas serológicas para la detección de *H. pylori* podrían ser menos fiables en los pacientes con hepatopatía, al haberse descrito en ellos una discrepancia entre los resultados de los métodos diagnósticos histológicos y los serológicos (con un elevado porcentaje de resultados falsos positivos con estos últimos[17,18,35-37]). De este modo, cuando realizamos subanálisis en función de los métodos diagnósticos pudimos observar que con la serología la prevalencia de infección era algo más elevada que cuando se utilizaban métodos diagnósticos basados en la biopsia gástrica. Esta diferencia fue aún más acentuada cuando se consideraron los estudios comparativos (de casos y controles), donde la prevalencia de *H. pylori* en los pacientes con hepatopatía fue notablemente

TABLA 2

Prevalencia de la infección por *H. pylori* en pacientes con hepatopatía crónica y en sus respectivos controles

Autores	Criterio de inclusión	Etiología de la hepatopatía	Diagnóstico de *H. pylori*	Prevalencia de *H. pylori* en pacientes con hepatopatía crónica (%)	Tipo de controles	Prevalencia de *H. pylori* en controles sin hepatopatía crónica (%)
Ponzetto et al[9]	Cirrosis	VHB	S	40/45 (89)	Sanos	183/310 (59)
Fan et al[28]	HC	VHB	S	55/96 (57)	Sanos	44/104 (42)
Ponzetto et al[10]	Cirrosis	VHC	S	54/70 (77)	Sanos	183/310 (59)
Wu et al[11]	Cirrosis	Múltiple	S	82/120 (68)	Sanos	36/60 (60)
McCormick et al[12]	HTPT	Múltiple	H	19/74 (26)	Sanos	8/20 (38)
Siringo et al[13]	Cirrosis	Múltiple	S	116/153 (76)	Sanos	422/1010 (42)
Flisiak et al[20]	Cirrosis	Múltiple	H	68/82 (83)	Sanos	35/82 (43)
Nardone et al[18]	Cirrosis	VHB, VHC	H	66/105 (63)	Dispépticos	96/127 (76)
Floreani et al[17]	Cirrosis	CBP	H	16/33 (49)	Dispépticos	26/33 (79)
Zullo et al[6]	Cirrosis	Múltiple	H, TRU	135/226 (60)	Dispépticos	122/200 (61)
Bahanacy et al[15]	HTPT	Múltiple	H, C	23/90 (26)	Dispépticos	15/28 (54)
Foster et al[19]	HTPT	Múltiple	H	3/23 (13)	Dispépticos	13/25 (52)
Bhargava et al[31]	HTPT	Múltiple	H	34/66 (51)	Dispépticos	37/49 (75)
Pellicano et al[24]	Cirrosis	VHC	S	226/254 (89)	Varios	275/463 (59)
Media				937/1.437 (65)		1.495/2.821 (53)

HC: hepatitis crónica; HTPT: hipertensión portal; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; CBP: cirrosis biliar primaria; múltiple: vírica (VHB, VHC) y alcohólica. S: serología; H: histología; TRU: test rápido de la ureasa; C: cultivo.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 20/06/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

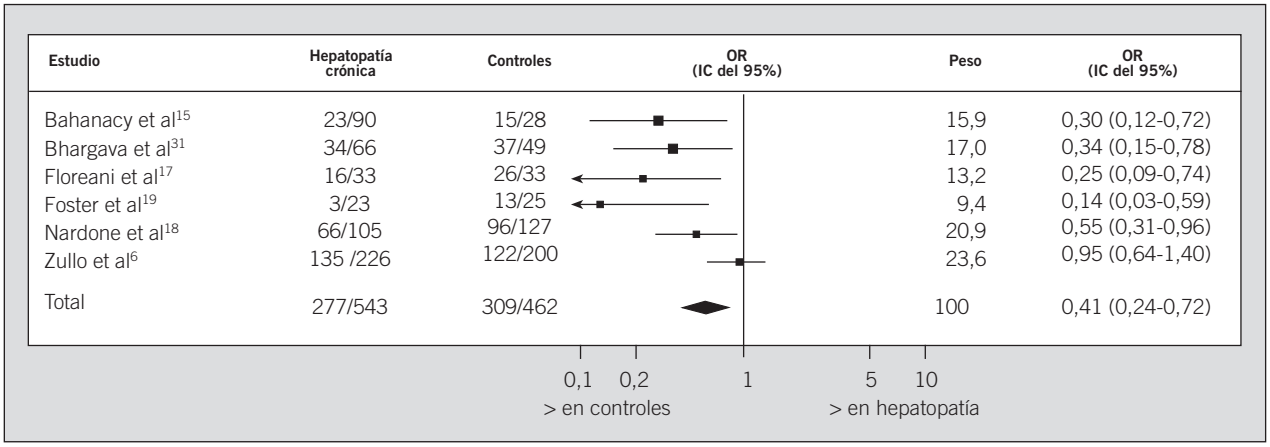

Fig. 1. Metaanálisis de los estudios de casos y controles que evalúan la prevalencia de infección por H. pylori *en pacientes con hepatopatía crónica. Estudios con controles dispépticos.*

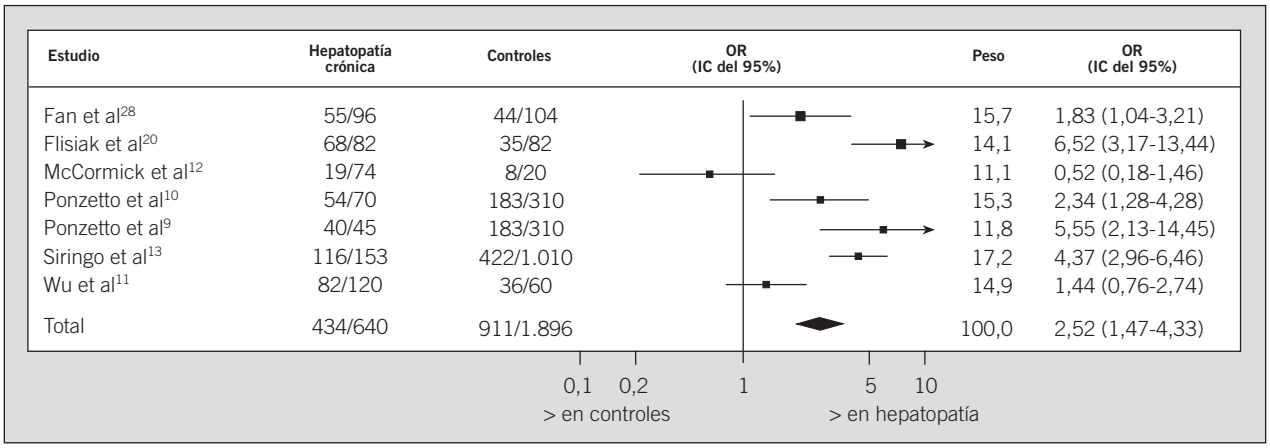

Fig. 2. Metaanálisis de los estudios de casos y controles que evalúan la prevalencia de infección por H. pylori *en pacientes con hepatopatía crónica. Estudios con controles sanos.*

mayor con los métodos serológicos que con los biópsicos (52 frente al 78%), de modo que sólo con los primeros se pudo demostrar una tasa de infección superior a la de los controles (78%; IC del 95%, 75-81%, frente al 51%; IC del 95%, 49-53%; OR = 3,06; IC del 95%, 1,93-4,85). En cualquier caso, puesto que prácticamente todos los estudios comparativos llevados a cabo con controles sanos evalúan la infección por métodos serológicos (tanto en los controles como también en los casos con hepatopatía), mientras que casi todos los estudios con controles dispépticos hacen lo propio con métodos basados en la biopsia, los subanálisis de los respectivos metaanálisis son superponibles; por tanto, no se puede concluir con seguridad si la mayor prevalencia encontrada en los pacientes hepatópatas es real o consecuencia de los métodos diagnósticos empleados.

La influencia negativa de la hepatopatía sobre la fiabilidad diagnóstica de la serología podría ser debida, al menos en parte, a las alteraciones inmunológicas y a la hipergammaglobulinemia que habitualmente presentan estos pacientes, pudiendo influir en la respuesta serológica frente a *H. pylori*. Otros autores han apuntado que los títulos séricos de anticuerpos frente a *H. pylori* podrían reflejar en parte una reactividad cruzada frente a *Campylobacter jejuni/coli* o frente a otras especies de *Helicobacter*[36]. Por último, la serología tiene una limitación adicional, y es que nos indica la existencia de un contacto previo y una respuesta inmune frente a la infección, pero no garantiza la presencia de infección en el momento actual[38]. Estas observaciones aconsejarían el empleo de métodos "directos" (basados en la biopsia obtenida por endoscopia), o de la prueba del aliento si la gastroscopia no es necesaria, en los estudios que evalúen la prevalencia de infección por *H. pylori* en los pacientes cirróticos. No obstante, la presencia aislada de una serología positiva para *H. pylori*, con resultado de otros métodos diagnósticos (p. ej., histología) negativos, en los pacientes con cirrosis podría explicarse también por el hecho de que se hubiera creado un ambiente intragástrico hostil para la colonización por el microorganismo, debido quizá a la hipertensión portal o a otros cambios anatómicos o funcionales presentes en estos pacientes[37].

La etiología de la hepatopatía crónica varía entre los diversos estudios que hemos revisado, lo que puede tener importancia si existiera un factor de riesgo común para la cirrosis y para la infección por *H. pylori*. En este sentido, la mayor prevalencia de infección por *H. pylori* en los pacientes con hepatitis crónica producida por el virus de la hepatitis B descrita en algún estudio[5] podría deberse a un mayor riesgo de sufrir ambas infecciones por vías de contagio diferentes en las poblaciones con un menor nivel socioeconómico, ya que la vía de transmisión de ambos agentes infec-

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 20/06/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

ciosos es completamente distinta[39,40]. Por otra parte, es posible que los pacientes con cirrosis de origen etílico tengan, como media, un nivel socioeconómico más bajo, lo que como hemos visto se asocia con un mayor riesgo de infección[39,40]. Esto podría explicar la mayor prevalencia de *H. pylori* encontrada por algunos autores en la hepatopatía alcohólica[41], si bien éstos no controlaron en el análisis estadístico por factores de confusión como la edad, raza o, especialmente, el nivel socioeconómico. Sin embargo, nuestro subanálisis en función de la etiología de la hepatopatía no pudo demostrar, en coincidencia con otros autores[7,29], diferencias significativas en la prevalencia de la infección por *H. pylori* (la fuerza de la asociación fue relativamente similar al considerar los estudios que incluían pacientes con enfermedad hepática de causa vírica [OR = 2,31; IC del 95%, 0,96-5,55] y aquellos con diversas etiologías [OR = 1,56; IC del 95%, 1,28-1,90]).

Por último, otros factores que podrían justificar los resultados discordantes obtenidos por los diversos autores son el antecedente de tratamiento previo –reciente– con antibióticos o inhibidores de la bomba de protones (fármacos que pueden provocar falsos resultados negativos en los métodos diagnósticos) o la gravedad de la hepatopatía de base (que podría inducir también un sesgo de selección en el sentido de incluir sólo a aquellos pacientes ingresados con una cirrosis más avanzada y, por tanto, más frecuentadores del medio hospitalario, hecho este último que se ha asociado con una mayor prevalencia de infección por *H. pylori*[10]). Además, los pacientes cirróticos más graves tienen también una mayor probabilidad de estar recibiendo fármacos (entre ellos, antibióticos, tanto para la profilaxis como para el tratamiento de infecciones) que pueden tener efecto sobre la infección por *H. pylori*[42].

Infección por *H. pylori* y por el virus de la hepatitis A (VHA)

La epidemiología de la infección por *H. pylori* y por el VHA es similar en muchos aspectos. Ambos agentes parecen diseminarse por vía fecal-oral, fundamentalmente durante la infancia, y tienen una mayor prevalencia en poblaciones con un nivel socioeconómico más desfavorecido[43]. Diversos estudios han descrito un paralelismo epidemiológico, en cuanto a la incidencia y a la prevalencia de infección por *H. pylori* y por el VHA, en los diversos segmentos de edad de la población[44-48], lo que ha llevado a plantear que ambos organismos compartirían un mecanismo de transmisión similar. No obstante, los estudios mencionados se basan en el análisis de sueros de pacientes pertenecientes a distintas poblaciones, que no han sido extraídos de forma pareada (es decir, las serologías frente a *H. pylori* y frente al VHA no corresponden al mismo paciente). Por otra parte, otros estudios no han podido demostrar el referido paralelismo epidemiológico[49-53]. Así, por ejemplo, Luzza et al[49] observaron que la concordancia entre ambas infecciones, estimada mediante el parámetro kappa, era escasa, y que no existía ningún factor de riesgo común para dichas infecciones en el estudio multivariante. Por último, un estudio reciente constata una posible asociación entre la seropositividad frente a *H. pylori* y al VHA en adultos, planteando una posible vía de transmisión común en una época pasada, pero no en los individuos más jóvenes, lo que indicaría que en la actualidad ya no se comparte dicha vía[54]. En resumen, es posible que la elevada correlación descrita entre *H. pylori* y VHA en algunos estudios se deba, al menos en parte, a la elevada prevalencia (relacionada con la edad, como es bien conocido) de ambas infecciones y quizá no implique una verdadera asociación entre ellas.

H. pylori y alcohol

La mayoría de los estudios epidemiológicos han descrito una prevalencia de *H. pylori* similar en pacientes con y sin ingestión etílica[30,49,55-60], aunque algunos autores han evidenciado una tasa de infección mayor[41] o, con más frecuencia, menor[7,57,61-63] en los bebedores en exceso. Esta última observación (la menor prevalencia de infección) se ha pretendido explicar por el daño local originado por el alcohol sobre la mucosa gástrica, que podría acelerar la aparición de gastritis atrófica, con el consiguiente aclaramiento de *H. pylori*. Algunos trastornos en la fisiopatología gástrica inducidos por el alcohol, como el aumento de la secreción ácida o la aceleración de la motilidad gastrointestinal, podrían afectar asimismo a las condiciones de vida del microorganismo. Por otra parte, los síntomas dispépticos, que son más frecuentes en los pacientes infectados, podrían contribuir a la aparición de intolerancia al alcohol y la consiguiente disminución de su ingestión, aunque esta hipótesis es completamente especulativa. La explicación para la correlación negativa entre ingestión etílica y prevalencia de *H. pylori* podría ser debida a que algunas bebidas alcohólicas poseen un efecto bactericida sobre *H. pylori*[64-66]. En concreto, parece que el vino tinto tiene, *in vitro*, un notable efecto bactericida, mayor que el inducido por el etanol a la misma concentración y pH[64-66]. Por tanto, es probable que otras sustancias contenidas en el vino tinto, diferentes del etanol *per se*, sean la causa de su efecto bactericida adicional[64]. Por último, es preciso recalcar que *H. pylori* se adquiere habitualmente durante la infancia, mientras que la ingestión etílica comienza por lo general en la edad adulta; por tanto, si el alcohol se asociara verdaderamente con una menor prevalencia de *H. pylori*, ello indicaría que tiene en realidad un efecto erradicador –y no preventivo– sobre la infección.

En cualquier caso, debe tenerse presentes las importantes limitaciones metodológicas que sufren los estudios epidemiológicos anteriormente mencionados. De entre estas limitaciones destaca el hecho de que la mayoría de los estudios categoriza el hábito enólico únicamente de modo dicotómico (presente o ausente), pero no cuantifica con precisión la duración de éste ni la cantidad de alcohol ingerida, lo que podría explicar en parte las discordancias entre los diversos estudios. Otro defecto metodológico frecuente es la ausencia de control por diversas variables que podrían ser de confusión en la relación entre *H. pylori* y alcohol, como la edad, el sustrato étnico o el nivel socioeconómico.

Las bebidas alcohólicas fermentadas inducen un incremento de los valores de gastrina y secreción ácida[66]. La ingestión de alcohol a dosis elevadas es una causa reconocida de gastritis, incluso del tipo erosivo-hemorrágico, aunque no se ha relacionado claramente con el desarrollo de úlcera péptica[66]. El alcohol, a semejanza de los antiinflamatorios no esteroides, origina lesiones *macroscópicas* en la mucosa gástrica, pero no se asocia con un infiltrado inflamatorio *microscópico*. En este sentido, Uppal et al[67] demostraron que el grado de gastritis histológica observado en los pacientes alcohólicos con infección por *H. pylori* era superior al objetivado en aquéllos sin infección; además, la abstinencia etílica no se siguió de modificaciones en el grado de la lesión histológica, mientras que tras la erradicación sí se comprobó una mejoría anatomopatológica. Por su parte, Laine et al[55] estudiaron la prevalencia de infección en diversos pacientes alcohólicos con hemorragias gástricas subepiteliales, y observaron que las lesiones histológicas características de dicho proceso no diferían en función de la presencia o no de *H. pylori*. Sin embargo, el infiltrado inflamatorio sí fue superior en los individuos infectados. De todo

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 20/06/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

TABLA 3

Prevalencia de la infección por *H. pylori* en pacientes con hepatopatía crónica y úlcera péptica

Autores	Diagnóstico de *H. pylori*	Tipo de úlcera	Prevalencia de *H. pylori* (%)
Zullo et al[6]	H, TRU	Duodenal	88
Chen et al[5]	S	Duodenal	43
Calvet et al[8]	S	Duodenal	58
Chen et al[73]	H	Duodenal	56
Wang et al[74]	H, TRU, C	Duodenal	40
Shahin et al[75]	H	Duodenal	51
Wu et al[11]	S	Duodenal	89
Zullo et al[6]	H, TRU	Gástrica	83
Chen et al[5]	S	Gástrica	50
Calvet et al[8]	S	Gástrica	87
Wang et al[74]	H, TRU, C	Gástrica	40
Chen et al[5]	S	Péptica	45
Siringo et al[13]	S	Péptica	95
Tsai[3]	H, TRU, S	Péptica	84
Media			65

Prevalencia de *H. pylori* en pacientes con úlcera duodenal: 61%; con úlcera gástrica: 65%. H: histología; TRU: test rápido de la ureasa; C: cultivo; S: serología; úlcera péptica: duodenal o gástrica indistintamente.

TABLA 4

Prevalencia de infección por *H. pylori* en pacientes con hepatopatía crónica. Comparación entre pacientes con y sin úlcera péptica

Autores	Diagnóstico de *H. pylori*	Tipo de úlcera	Prevalencia de *H. pylori* en pacientes con úlcera péptica (%)	Prevalencia de *H. pylori* en pacientes sin úlcera péptica (%)
Chen et al[5]	S	Duodenal	8/18 (43)	6/13 (46)
Chen et al[73]	H	Duodenal	9/16 (56)	18/34 (53)
Wu et al[11]	S	Duodenal	15/18 (83)	59/91 (65)
Tsai[3]	H, TRU, S	Duodenal	27/34 (79)	39/56 (70)
Wu et al[11]	S	Gástrica	8/11 (73)	59/91 (65)
Chen et al[5]	S	Gástrica	8/16 (50)	6/73 (46)
Tsai[3]	H, TRU, S	Gástrica	17/21 (81)	39/56 (70)
Siringo et al[13]	S	Péptica	39/41 (95)	63/90 (70)
Media			131/175 (75)	289/504 (57)

S: serología; H: histología; TRU: test rápido de la ureasa; úlcera péptica: duodenal o gástrica indistintamente.

lo anterior se deduce que la gastritis identificada histológicamente en los alcohólicos representa en realidad una inflamación subyacente originada por *H. pylori*, y que la ingestión enólica no parece influir en la gastritis asociada a la infección, ni el microorganismo posee probablemente efecto alguno sobre las lesiones gástricas inducidas por el alcohol.

H. pylori y la úlcera gastroduodenal en la hepatopatía crónica

En los pacientes cirróticos, al igual que en aquellos sin hepatopatía crónica, se ha descrito una estrecha asociación entre el hallazgo de *H. pylori* en el antro gástrico y la presencia de lesiones de gastritis crónica activa en dicha localización[68]. Recientemente se ha demostrado que la gastritis crónica se caracteriza por una alteración del patrón mucoso lipídico, que es distinto según la etiología de la gastritis, observándose los cambios más intensos en presencia de infección por *H. pylori*[69]. Por otra parte, la coexistencia de cirrosis parece no afectar a los cambios de la composición fosfolipídica de la mucosa antral causados por la gastritis crónica *per se*[69]. En este sentido, Zullo et al[70] han demostrado que la infección por *H. pylori* tienen un efecto similar sobre la proliferación celular gástrica en los pacientes con y sin cirrosis hepática.

En los pacientes cirróticos con erosiones gástricas se ha descrito una baja prevalencia de infección por *H. pylori*[6,68,71]. Además, la erradicación del microorganismo no se sigue de una mejoría evidente (o al menos tan evidente como en el caso de la úlcera gastroduodenal) de las lesiones endoscópicas de gastritis erosiva en estos pacientes[68,71]. Por tanto, parece deducirse que *H. pylori* no desempeña un papel relevante en la patogenia de las erosiones gástricas que aparecen en los pacientes con hepatopatía crónica.

Es conocido desde antiguo que la enfermedad ulcerosa péptica es más frecuente en los pacientes con cirrosis hepática[11,12]. Se ha demostrado que la infección por *H. pylori* es el factor etiológico fundamental de la úlcera gastroduodenal, pero el papel de este microorganismo en la enfermedad ulcerosa de los pacientes cirróticos en concreto se ha estudiado sólo excepcionalmente. En la presente revisión hemos calculado una prevalencia media de infección en los pacientes con hepatopatía crónica y úlcera péptica de tan sólo el 65%[3,5,6,8,11,13,73-75] (tabla 3), cifra que contrasta con las más elevadas descritas en los estudios que incluyen pacientes con función hepática normal[76]. Especialmente interesantes son los estudios que comparan, en el mismo protocolo, la prevalencia de infección en pacientes con hepatopatía crónica dependiendo de que tuvieran o no úlcera péptica[3,5,11,13,73] (tabla 4). Así, la tasa media de infección en los cirróticos con úlcera fue del 75% (IC del 95%, 68-81%), cifra que, aunque más elevada que el 57% (IC del 95%, 53-62%) calculado en los cirróticos sin lesión ulcerosa, continúa siendo baja (la OR del efecto de la presencia de úlcera péptica sobre la prevalencia de *H. pylori* fue de 2,36; IC del 95%, 1,29-4,33; los resultados fueron estadísticamente ho-

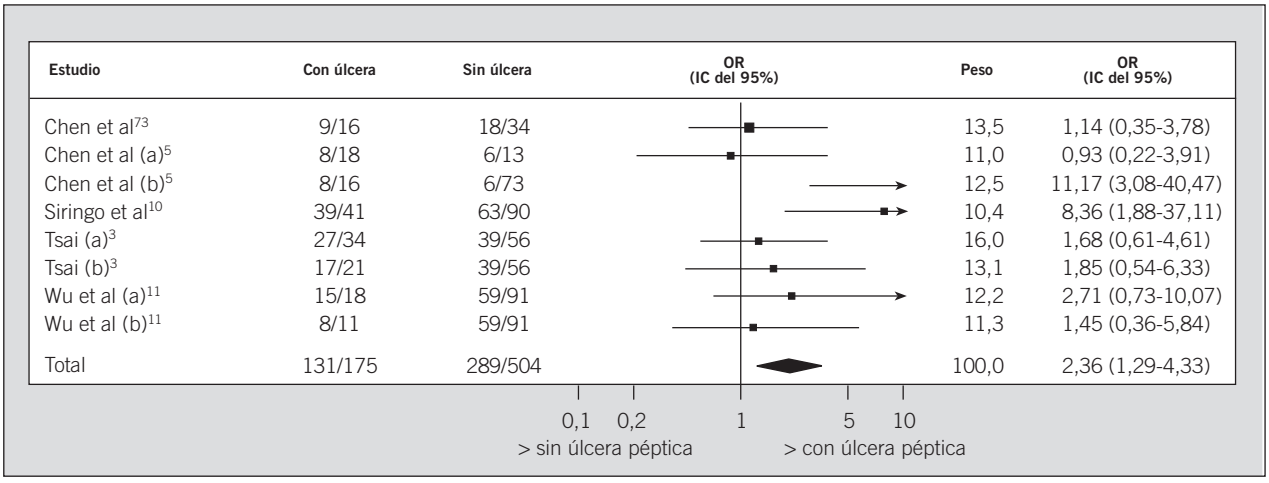

Fig. 3. Prevalencia de infección por H. pylori *en pacientes con hepatopatía crónica. Comparación entre pacientes con y sin úlcera péptica.*

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 20/06/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

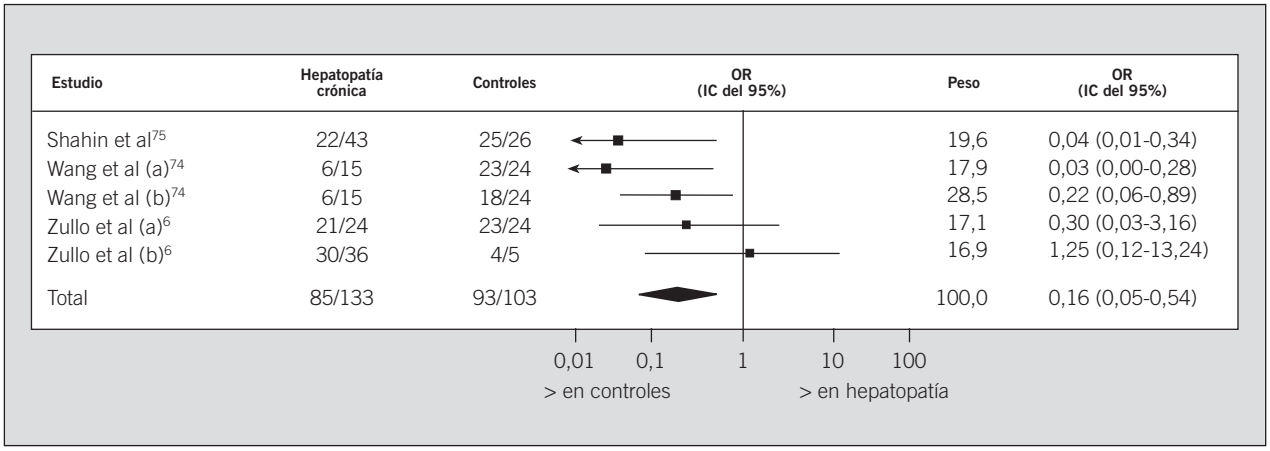

Fig. 4. Prevalencia de infección por H. pylori *en pacientes con úlcera péptica. Comparación entre pacientes con y sin hepatopatía crónica.*

mogéneos) (fig. 3). Desde una perspectiva distinta, otros estudios han demostrado que la prevalencia de infección en pacientes con úlcera péptica y cirrosis coexistente es menor que la observada en los ulcerosos sin hepatopatía asociada (64%; IC del 95%, 56-72%, frente al 90%; IC del 95%, 85-96%)[6,74,75] (tabla 5); así, la OR para el efecto de la presencia de hepatopatía crónica sobre la prevalencia de *H. pylori* en los ulcerosos fue de 0,16 (IC del 95%, 0,05-0,54) (fig. 4; los resultados fueron homogéneos).

No obstante, la úlcera duodenal y la gástrica, aunque consideradas conjuntamente en algunos estudios, representan entidades ciertamente distintas, con una fisiopatología claramente diferenciada y con algunos factores de riesgo característicos, por lo que es obligado analizar por separado ambas localizaciones. De este modo, al considerar únicamente la úlcera de localización duodenal, la prevalencia de *H. pylori* no fue significativamente diferente entre los hepatópatas con y sin úlcera (69 frente al 63%; OR = 1,52; IC del 95%, 0,83-2,78), mientras que el microorganismo sí se identificó con más frecuencia en los cirróticos con úlcera gástrica que sin ella (69 frente al 47%; OR = 3,13; IC del 95%, 0,88-11,15). En este mismo sentido, las diferencia entre la prevalencia de infección entre los ulcerosos duodenales con y sin hepatopatía fueron especialmente notables (60 frente al 96%; OR = 0,07; IC del 95%, 0,02-0,27), mientras que en los pacientes con úlcera gástrica la infección fue independiente de la función hepática (71 frente al 76%; OR = 0,40; IC del 95%, 0,08-1,99). En resumen, la menor prevalencia de infección por *H. pylori* descrita en los pacientes con hepatopatía crónica es aplicable únicamente a la úlcera de localización duodenal, entidad en la que es probable que estén implicados otros factores ulcerogénicos distintos al microorganismo. Dicho de otro modo, la mayor prevalencia de enfermedad ulcerosa duodenal en los cirróticos –un hecho previamente descrito– no sería atribuible a un incremento en el riesgo de sufrir úlceras relacionadas con *H. pylori*, sino a otras causas diferentes (p. ej., la presencia de hipertensión portal podría hacer que la mucosa duodenal fuera más susceptible a la agresión por el ácido). Por el contrario, los resultados analizados apuntan a que *H. pylori* está implicado en la patogenia de la úlcera gástrica que aparece en los pacientes con hepatopatía crónica de igual modo que lo hace en los pacientes con función hepática normal.

Cabría plantearse si, debido a la elevada morbilidad y mortalidad de la hemorragia digestiva por úlcera péptica en los pacientes cirróticos, estaría indicada la investigación de *H. pylori* y la erradicación generalizada en todos los pacientes infectados, con la intención de prevenir las complicaciones hemorrágicas[8]. Actualmente no existe evidencia científica para poder recomendar esta opción terapéutica, y deberá evaluarse en el futuro si esta estrategia es coste-efectiva. Sin embargo, sí parece claramente indicado administrar tratamiento erradicador a todos los pacientes cirróticos que presenten una úlcera péptica, tanto gástrica como duodenal, e infección concomitante por *H. pylori*. Aunque, como se ha revisado previamente, en algunos pacientes con úlcera duodenal el microorganismo puede no ser más que un mero "espectador", no disponemos de prueba alguna que nos permita identificarlos. De este modo, la desaparición del microorganismo se seguirá, si no de todos, de al menos una parte importante de los beneficios observables en los pacientes sin hepatopatía crónica: la aceleración de la cicatrización ulcerosa, la reducción de las recidivas y la prevención de las complicaciones hemorrágicas[76].

TABLA 5

Prevalencia de la infección por *H. pylori* en pacientes con úlcera péptica. Comparación entre pacientes con y sin hepatopatía crónica

Autores	Diagnóstico de *H. pylori*	Tipo de úlcera	Prevalencia de *H. pylori* en pacientes con hepatopatía crónica (%)	Prevalencia de *H. pylori* en pacientes sin hepatopatía crónica (%)
Zullo et al[6]	H, TRU	Duodenal	21/24 (88)	23/24 (96)
Wang et al[74]	H, TRU, C	Duodenal	6/15 (40)	23/24 (95)
Shahin et al[75]	H	Duodenal	22/43 (51)	25/26 (96)
Zullo et al[6]	H, TRU	Gástrica	30/36 (83)	4/5 (80)
Wang et al[74]	H, TRU, C	Gástrica	6/15 (40)	18/24 (75)
Media			85/133 (64)	93/103 (90)

H: histología; TRU: test rápido de la ureasa; C: cultivo.

H. pylori y gastropatía de la hipertensión portal

La GHP constituye una causa frecuente de hemorragia digestiva alta en los pacientes con hipertensión portal. La ulceración gástrica asociada a *H. pylori* se origina, en parte, por una alteración de la barrera mucosa inducida por el microorganismo, y se ha postulado que en la GHP podría ocurrir una situación análoga. Sin embargo, se ha demostrado que la infección no influye en el flujo sanguíneo de la mucosa gástrica, y que el estado de la microcirculación local no se ve afectado por la erradicación de *H. pylori*[77].

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 20/06/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

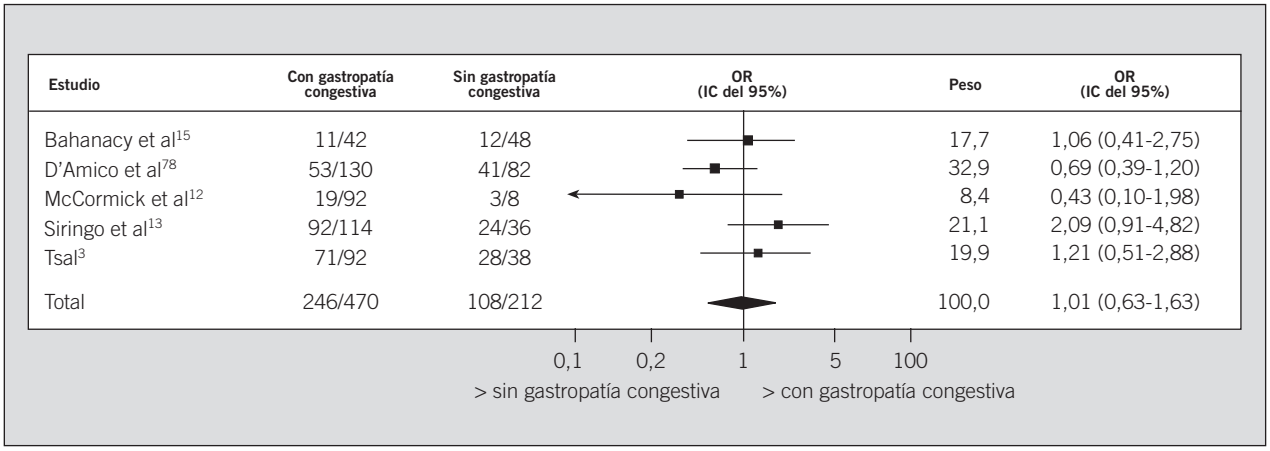

Fig. 5. Prevalencia de infección por H. pylori *en pacientes con hepatopatía crónica. Comparación entre pacientes con y sin gastropatía de la hipertensión portal.*

Algunos estudios han investigado la prevalencia de *H. pylori* en los pacientes con hepatopatía crónica y GHP[3,5,12,14,15,78] (tabla 6), a partir de los cuales hemos calculado una tasa media de infección del 43%, cifra igual o inferior a la esperable en la población general. Otros estudios han dado un paso más y han comparado la tasa de infección, en pacientes con hepatopatía crónica, dependiendo de que tuvieran o no GHP[3,6,12-15,26,31,78-80] (tabla 7). Dichos estudios demuestran que, como media, ambos grupos tienen una frecuencia similar de infección, con una prevalencia media del 52% (IC del 95%, 48-57%) y del 51% (IC del 95%, 44-58%), respectivamente, y una OR de 1,01 (IC del 95%, 0,63-1,63) para dicha asociación (fig. 5), siendo los resultados homogéneos.

Esta ausencia de relación era esperable, dado el hecho de que la GHP se caracteriza básicamente por una alteración del patrón vascular en ausencia de un componente inflamatorio específico[81], habiéndose demostrado, precisamente, que las lesiones histológicas de gastritis crónica activa son consecuencia de la infección por *H. pylori*[15]. Algunos autores han descrito incluso una menor prevalencia de infección por *H. pylori* en los pacientes con formas más graves de GHP[12,78], planteando la posibilidad de que esta lesión actuara protegiendo al estómago de la colonización por la bacteria[19]. Así, hace ya algunos años se observó que los pacientes con GHP presentaban una reducción de la capa mucosa gástrica[82], lo que podría crear un ambiente desfavorable para la colonización por *H. pylori* (recordemos que el nicho natural de la bacteria es precisamente la capa de moco inmediatamente adyacente a la mucosa gástrica).

En resumen, los hallazgos mencionados inducen a pensar que *H. pylori* no interviene en la patogenia de la GHP y, por tanto, no están justificados el diagnóstico ni el tratamiento de la infección con la intención de prevenir o tratar la aparición de esta lesión gástrica en los pacientes cirróticos con hipertensión portal.

H. pylori y encefalopatía hepática

En la cirrosis hepática se atribuye al incremento de la amoniemia, provocado por el escape del territorio portal de la sangre venosa mesentérica rica en amonio, un papel etiológico en el desarrollo de la EH. La fuente principal de amonio es el intestino, especialmente el colon, donde esta molécula es sintetizada por las bacterias intraluminales a partir de las proteínas de la dieta. Una característica de *H. pylori* es su capacidad de sintetizar ureasa, con la consiguiente liberación de amonio en la cavidad gástrica[83]. No sería de extrañar, por tanto, que los pacientes infectados tuvieran unos valores gástricos y séricos de amonio más elevados que aquellos que no padecen la infección, hecho que ha sido demostrado por algunos autores[22,84-88], aunque no ha podido ser confirmado por otros[21,23,89-92].

Otra cuestión es si la mayor producción de amonio en la cavidad gástrica de los pacientes infectados por *H. pylori* se traduce realmente en un mayor riesgo de sufrir EH. Así, al considerar conjuntamente los estudios que comparaban la prevalencia de *H. pylori* en pacientes con hepatopatía crónica dependiendo de que tuvieran o no EH[22,25,30,93] (tabla 8) se observa que, efectivamente, la tasa global de infección es mayor en el primer grupo, aunque sin alcanzar significación estadística (75%; IC del 95%, 69-82%, frente al 56%;

TABLA 6

Prevalencia de la infección por *H. pylori* en pacientes con hepatopatía crónica y gastropatía de la hipertensión portal

Autores	Diagnóstico de *H. pylori*	Prevalencia de *H. pylori* (%)
Tsai[3]	H, TRU, S	77
Chen et al[5]	S	57
Bahnacy et al[15]	H	26
McCormick et al[12]	H	22
Balan et al[14]	H	33
D'Amico et al[78]	H	41
Media		42,7

H: histología; TRU: test rápido de la ureasa; S: serología.

TABLA 7

Prevalencia de infección por *H. pylori* en pacientes con hepatopatía crónica dependiendo de que tengan o no gastropatía de la hipertensión portal (GHP)

Autores	Diagnóstico de *H. pylori*	Prevalencia de *H. pylori* en pacientes con GHP (%)	Prevalencia de *H. pylori* en pacientes sin GHP (%)
Tsai[3]	H, TRU, S	71/92 (77)	28/38 (74)
Bahnacy et al[15]	H	11/42 (26)	12/48 (25)
McCormick et al[12]	H	19/92 (21)	3/8 (38)
D'Amico et al[78]	H	53/130 (41)	41/82 (50)
Siringo et al[13]	S	92/114 (81)	24/36 (67)
Media		246/470 (52)	108/212 (51)

H: histología; TRU: test rápido de la ureasa; S: serología.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 20/06/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

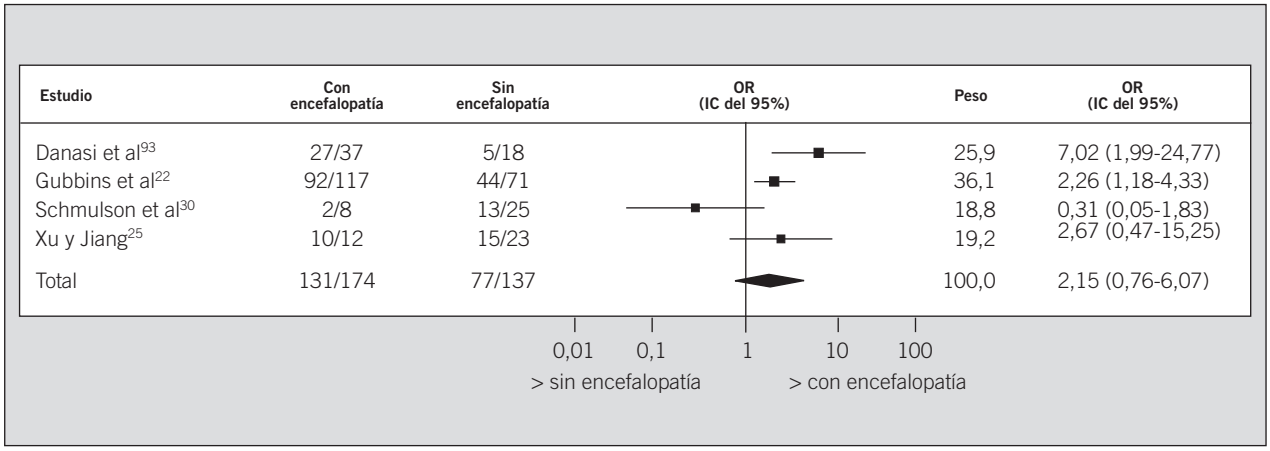

Fig. 6. Prevalencia de infección por H. pylori *en pacientes con hepatopatía crónica. Comparación entre pacientes con y sin encefalopatía hepática.*

IC del 95%, 48-64%; OR = 2,15; IC del 95%, 0,76-6,07), encontrándose los resultados en el límite de la heterogeneidad (fig. 6). No obstante, algunos de los estudios que objetivaron esta relación (Farinati, 1998; n = 134; Gubbins, 1993; n = 109; Dasani, 1998; n = 131) habían incluido a pacientes con hepatopatía de etiología exclusiva o fundamentalmente alcohólica, y por tanto con mayor probabilidad de pertenecer a un nivel socioeconómico más bajo (con el consiguiente mayor riesgo de estar también infectados por *H. pylori*[42]); además, cierta confusión diagnóstica podría atribuirse a los posibles efectos neurológicos y psiquiátricos que el alcohol puede inducir *per se*. Por otra parte, es preciso señalar que otros estudios no han demostrado relación alguna entre infección y presencia de EH[21,23,89,94].

En cualquier caso, para establecer un nexo de causalidad entre infección por *H. pylori* y elevación de las concentraciones de amonio o aparición de EH es preciso demostrar la regresión de dichas anomalías tras la erradicación de la infección. De este modo, algunos autores han demostrado que la inhibición de la ureasa o la erradicación de *H. pylori* se sigue de un descenso de las concentraciones de amonio, tanto séricas[84,85,87,95-98] como en el jugo gástrico[21,97,98], si bien este hecho no ha podido ser confirmado por otros investigadores[89,91]. Se ha planteado que este descenso de los valores de amonio sérico podría ser consecuencia meramente del efecto de los antibióticos sobre la flora colónica, pues en un estudio se observó que la disminución inicial de amonio se seguía de un ascenso posterior, al cabo de dos meses, hasta alcanzar las concentraciones basales[96]. Sin embargo, algunos autores han administrado inicialmente tratamiento antibiótico con kanamicina con la intención de disminuir el efecto de la flora colónica sobre la hiperamoniemia[87]; con ello se logró una reducción temprana de los valores séricos de amonio, pero posteriormente se produjo un descenso adicional tras la erradicación de *H. pylori*[87].

Por último, el paso más relevante para establecer la relación causal que nos ocupa es demostrar si la desaparición de la infección tiene algún efecto sobre las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Sin embargo, aunque algunos autores han demostrado un efecto beneficioso de la erradicación de *H. pylori* sobre la EH[85,93], otros –la mayoría– no han sido capaces de demostrar una mejoría del cuadro encefalopático (incluso en su variante subclínica) tras la eliminación de la bacteria[21,87,89,91,98]. Para comprender esta aparente paradoja, es decir, el descenso de los valores séricos de amonio pero la ausencia de mejoría de la EH tras la erradicación de *H. pylori*, es preciso tener presente que para que un tratamiento tenga un efecto clínicamente significativo es necesario que induzca un cambio suficientemente –cuantitativamente– grande[99,100]. Puesto que la gran mayoría de la urea está producida por la flora bacteriana colónica y sólo una reducida fracción está sintetizada por *H. pylori* en la mucosa gástrica, parece razonable deducir que cualquier intervención sobre este último organismo tendría una traducción clínica muy limitada.

Como se ha mencionado, los resultados obtenidos por los diferentes autores son contradictorios, desconociéndose actualmente la explicación para este hecho. Es posible que la variabilidad en los resultados sea debida en parte a diferencias en los criterios de inclusión de los diversos estudios. Así, algunos autores han constatado un cierto beneficio clínico tras la erradicación de *H. pylori* en los pacientes cirróticos con un grado de insuficiencia hepática avanzada[93,95]. En concordancia con estos hallazgos, otros investigadores han evidenciado que la erradicación de *H. pylori* se sigue de una reducción de las concentraciones séricas de amonio únicamente en aquellos pacientes con una enfermedad hepática más evolucionada[95]. Es posible que en este subgrupo de enfermos con una peor función hepática, un pequeño incremento en las concentraciones de amonio sea capaz de desencadenar una EH clínicamente evidente, mientras que los pacientes con una función hepática relativamente conservada podrían eliminar dicho exceso de producción sin complicaciones asociadas. Por otra parte, se ha apuntado que la elevación de los valores séricos de amonio consecuencia de la infección por *H. pylori* podría ser observable únicamente en el subgrupo de pacientes cirróticos que su-

TABLA 8

Prevalencia de la infección por *H. pylori* en pacientes con hepatopatía crónica dependiendo de que tengan o no encefalopatía hepática (EH)

Autores	Diagnóstico de *H. pylori*	Prevalencia de *H. pylori* en pacientes con EH (%)	Prevalencia de *H. pylori* en pacientes sin EH (%)
Danasi et al[93]	H, TRU	27/37 (67)	5/18 (33)
Gubbins et al[22]	S	92/117 (79)	44/71 (62)
Xu y Jiang[25]	H	10/12 (83)	15/23 (65)
Schmulson et al[30]	H, TAU	2/8 (25)	13/25 (52)
Media		131/174 (75)	77/137 (56)

H: histología; TRU: test rápido de la ureasa; S: serología; TAU: test del aliento con urea.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 20/06/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

fren una infección difusa de la mucosa gástrica o en aquellos con una densidad suficientemente alta[87,95].

Por último, es preciso señalar, como han hecho algunos autores[42], que la evaluación del impacto de la erradicación de *H. pylori*, sobre todo en pacientes con cirrosis muy evolucionada o descompensada, está sujeta a múltiples sesgos potenciales, ya que estos pacientes no permanecen estables por períodos prolongados de tiempo, están expuestos a múltiples complicaciones que pueden modificar los valores séricos de amonio (como episodios de hemorragia digestiva o infecciones) y, además, con frecuencia están en tratamiento antibiótico profiláctico para la peritonitis bacteriana espontánea.

En resumen, si bien es cierto que los estudios epidemiológicos han demostrado una mayor prevalencia de infección por *H. pylori* en los pacientes cirróticos con EH, y que algunos estudios han objetivado un descenso de las concentraciones de amonio tras la erradicación de la infección, la traducción práctica de estos efectos sobre las manifestaciones clínicas de la EH parece ser mínima o nula.

Conclusiones

A partir de los estudios identificados en la presente revisión se ha calculado una prevalencia media de infección por *H. pylori* del 61% en los pacientes con enfermedad hepática, pero con notables diferencias entre los diversos autores. Los estudios en los que se dispone de un grupo control demuestran que, globalmente, la prevalencia media de infección es sólo discretamente superior en los pacientes con hepatopatía crónica que en los controles, aunque los resultados no son en absoluto homogéneos, dependiendo fundamentalmente del grupo de comparación seleccionado: pacientes dispépticos o controles sanos; en este último caso, la prevalencia de *H. pylori* sí es claramente superior en los pacientes con enfermedad hepática (68 frente al 48%). No obstante, esta mayor prevalencia de infección observada en los pacientes con hepatopatía podría no ser real, sino traducir un sesgo derivado de los métodos diagnósticos de infección por *H. pylori* empleados en los estudios con controles sanos, pues existe la posibilidad de que la enfermedad hepática *per se* interfiera con alguno de estos métodos. Puesto que prácticamente todos los estudios comparativos llevados a cabo con controles sanos evalúan la infección por métodos serológicos, no se puede concluir con seguridad si la mayor prevalencia encontrada en los pacientes hepatópatas es real. La epidemiología de la infección por *H. pylori* y por el VHA es similar en muchos aspectos y diversos estudios han descrito un paralelismo epidemiológico entre ambos agentes infecciosos. No obstante, es posible que la elevada correlación descrita entre *H. pylori* y VHA en algunos estudios se deba, al menos en parte, a la elevada prevalencia (relacionada con la edad, como es bien conocido) de ambas infecciones y quizá no implique una verdadera asociación entre ellas. La mayoría de los estudios epidemiológicos han descrito una prevalencia de *H. pylori* similar en pacientes con y sin ingestión etílica, aunque algunos autores han evidenciado una tasa de infección mayor o, con más frecuencia, menor en los bebedores en exceso. La gastritis identificada histológicamente en los alcohólicos representa en realidad una inflamación subyacente originada por *H. pylori* y la ingestión enólica no parece influir sobre la gastritis asociada a la infección ni el microorganismo posee probablemente efecto alguno sobre las lesiones gástricas inducidas por el alcohol. Es conocido desde antiguo que la enfermedad ulcerosa péptica es más frecuente en los pacientes con cirrosis hepática, pero el papel de *H. pylori* en la úlcera gastroduodenal de estos enfermos en concreto se desconoce. Hemos calculado una prevalencia media de infección en los pacientes con hepatopatía crónica y úlcera péptica de tan sólo el 65%, cifra que contrasta con las más elevadas descritas en los estudios que incluyen a pacientes con función hepática normal. Sin embargo, al considerar únicamente la úlcera de localización duodenal, la prevalencia de *H. pylori* no fue significativamente diferente entre los hepatópatas con y sin úlcera, mientras que el microorganismo sí se identificó con más frecuencia en los cirróticos con úlcera gástrica que sin ella. Por tanto, la menor prevalencia de infección por *H. pylori* descrita en los pacientes con hepatopatía crónica es aplicable únicamente a la úlcera de localización duodenal, entidad en la que es probable que estén implicados otros factores ulcerogénicos distintos del microorganismo. Por el contrario, los resultados analizados apuntan a que *H. pylori* está implicado en la patogenia de la úlcera gástrica que aparece en los pacientes con hepatopatía crónica de igual modo que lo hace en los pacientes con función hepática normal. Los resultados de la presente revisión indican que *H. pylori* no interviene en la patogenia de la GHP y, por tanto, no están justificados el diagnóstico ni el tratamiento de la infección con la intención de prevenir o tratar la aparición de esta lesión gástrica en los pacientes cirróticos con hipertensión portal. Por último, si bien es cierto que los estudios epidemiológicos han demostrado una mayor prevalencia de infección por *H. pylori* en los pacientes cirróticos con EH, y que algunos estudios han objetivado un descenso de las concentraciones de amonio tras la erradicación de la infección, la traducción práctica de estos efectos sobre las manifestaciones clínicas de la EH parece ser mínima o nula.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sainz R, Borda F, Domínguez E, Gisbert JP. Conferencia Española de Consenso sobre la infección por *Helicobacter pylori*. Rev Esp Enferm Dig 1999;91:777-84.
2. Clarke M, Oxman AD, editors. Cochrane Reviewers's Handbook 4.1.2 [updated March 2001]. En: The Cochrane Library, Issue 2, 2001. Oxford: Update Software.
3. Tsai CJ. *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer disease in cirrhosis. Dig Dis Sci 1998;43:1219-25.
4. Tsai CJ. Does quantitative serologic testing for *Helicobacter pylori* predict peptic ulcer disease in cirrhosis? Gastrointest Endosc 1999;50: 381-6.
5. Chen JJ, Changchien CS, Tai DI, Chiou SS, Lee CM, Kuo CH. Role of *Helicobacter pylori* in cirrhotic patients with peptic ulcer. A serological study. Dig Dis Sci 1994;39:1565-8.
6. Zullo A, Rinaldi V, Meddi P, Folino S, Lauria V, Diana F, et al. *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic cirrhotic patients. Hepatogastroenterology 1999;46:395-400.
7. Calvet X, Navarro M, Gil M, Mas P, Rivero E, Sanfeliu I, et al. Seroprevalence and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in patients with cirrhosis. J Hepatol 1997;26:1249-54.
8. Calvet X, Navarro M, Gil M, Lafont A, Sanfeliu I, Brullet E, et al. Epidemiology of peptic ulcer disease in cirrhotic patients: role of *Helicobacter pylori* infection. Am J Gastroenterol 1998;93:2501-7.
9. Ponzetto A, Pellicano R, Leone N, Berrutti M, Turrini F, Rizzetto M. *Helicobacter pylori* seroprevalence in cirrhotic patients with hepatitis B virus infection. Neth J Med 2000;56:206-10.
10. Ponzetto A, Pellicano R, Leone N, Cutufia MA, Turrini F, Grigioni WF, et al. *Helicobacter* infection and cirrhosis in hepatitis C virus carriage: is it an innocent bystander or a troublemaker? Med Hypotheses 2000; 54:275-7.
11. Wu CS, Lin CY, Liaw YF. *Helicobacter pylori* in cirrhotic patients with peptic ulcer disease: a prospective, case controlled study. Gastrointest Endosc 1995;42:424-7.
12. McCormick PA, Sankey EA, Cardin F, Dhillon AP, McIntyre N, Burroughs AK. Congestive gastropathy and *Helicobacter pylori*: an endoscopic and morphometric study. Gut 1991;32:351-4.
13. Siringo S, Vaira D, Menegatti M, Piscaglia F, Sofia S, Gaetani M, et al. High prevalence of *Helicobacter pylori* in liver cirrhosis: relationship with clinical and endoscopic features and the risk of peptic ulcer. Dig Dis Sci 1997;42:2024-30.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 20/06/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

14. Balan KK, Jones AT, Roberts NB, Pearson JP, Critchley M, Jenkins SA. The effects of *Helicobacter pylori* colonization on gastric function and the incidence of portal hypertensive gastropathy in patients with cirrhosis of the liver. Am J Gastroenterol 1996;91:1400-6.
15. Bahnacy A, Kupcsulik P, Eles Z, Jaray B, Flautner L. *Helicobacter pylori* infection in congestive gastropathy. Helicobacter 1996;1:168-71.
16. Rudi J, Engler S, Theilmann L, Otto G, Stremmel W. Prevalence of serum antibodies to *Helicobacter pylori* and to CagA protein in liver transplant recipients. Am J Gastroenterol 1997;92:1492-5.
17. Floreani A, Biagini MR, Zappala F, Farinati F, Plebani M, Rugge M, et al. Chronic atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in primary biliary cirrhosis: a cross-sectional study with matching. Ital J Gastroenterol Hepatol 1997;29:13-7.
18. Nardone G, Coscione P, D'Armiento FP, Del Pezzo M, Pontillo M, Mossetti G, et al. Cirrhosis negatively affects the efficiency of serologic diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. Ital J Gastroenterol 1996;28: 332-6.
19. Foster PN, Wyatt JI, Bullimore DW, Losowsky MS. Gastric mucosa in patients with portal hypertension: prevalence of capillary dilatation and Campylobacter pylori. J Clin Pathol 1989;42:919-21.
20. Flisiak R, Prokopowicz D, Tynecka E. Macroscopic changes in endoscopy of upper digestive tract and *Helicobacter pylori* infections in patients with liver cirrhosis. Przegl Epidemiol 1994;48:455-9.
21. Vasconez C, Elizalde JI, Llach J, Ginés A, De la Rosa C, Fernández RM, et al. *Helicobacter pylori*, hyperammonemia and subclinical portosystemic encephalopathy: effects of eradication. J Hepatol 1999;30:260-4.
22. Gubbins GP, Moritz TE, Marsano LS, Talwalkar R, McClain CJ, Mendenhall CL. *Helicobacter pylori* is a risk factor for hepatic encephalopathy in acute alcoholic hepatitis: the ammonia hypothesis revisited. The Veterans Administration Cooperative Study Group No. 275. Am J Gastroenterol 1993;88:1906-10.
23. Huber M, Rossle M, Siegerstetter V, Ochs A, Haag K, Kist M, et al. *Helicobacter pylori* infection does not correlate with plasma ammonia concentration and hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. Hepatogastroenterology 2001;48:541-4.
24. Pellicano R, Leone N, Berrutti M, Cutufia MA, Fiorentino M, Rizzetto M, et al. *Helicobacter pylori* seroprevalence in hepatitis C virus positive patients with cirrhosis. J Hepatol 2000;33:648-50.
25. Xu C, Jiang X. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and cirrhosis of liver. Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao 1998;23:382-4.
26. Yeh JL, Peng YC, Tung CF, Chen GH, Chow WK, Chang CS, et al. Role of *Helicobacter pylori* in cirrhotic patients with dyspepsia: a 13C- urea breath test study. Adv Ther 2001;18:140-50.
27. Spinzi G, Pellicano R, Minoli G, Terreni N, Cutufia MA, Fagoonee S, et al. *Helicobacter pylori* seroprevalence in hepatitis C virus positive patients with cirrhosis. The Como cross-sectional study. Panminerva Med 2001;43:85-7.
28. Fan XG, Zou YY, Wu AH, Li TG, Hu GL, Zhang Z. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with hepatitis B. Br J Biomed Sci 1998;55:176-8.
29. Kataev SS, Lebedev SP, Golovanova OI, Kon'kov MI. *Campylobacter pylori* in patients with liver cirrhosis of different etiologies. Arkh Patol 1990;52:45-9.
30. Schmulson MJ, De Leon G, Kershenovich A, Vargas-Vorackova F, Kershenobich D. *Helicobacter pylori* infection among patients with alcoholic and nonalcoholic cirrhosis. Helicobacter 1997;2:149-51.
31. Bhargava N, Venkateswaran S, Ramakrishna BS, Mathan M. Colonization by *Helicobacter pylori* and its relationship to histological changes in the gastric mucosa in portal hypertension. J Gastroenterol Hepatol 1994;9:507-11.
32. Jaakkimainen RL, Boyle E, Tudiver F. Is *Helicobacter pylori* associated with non-ulcer dyspepsia and will eradication improve symptoms? A meta-analysis. Br Med J 1999;319:1040-4.
33. Ostrow JD. Gastric secretion in human hepatic cirrhosis. Gastroenterology 1960;38:303-13.
34. Marshall BJ, Armstrong JA, McGechie DB, Glancy RJ. Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric *Campylobacter*. Med J Aust 1985;142:436-9.
35. Farinati F, De Bona M, Floreani A, Foschia F, Rugge M. *Helicobacter pylori* and the liver: any relationship? Ital J Gastroenterol Hepatol 1998; 30:124-8.
36. Fox JG, Wang TC. *Helicobacter pylori* and liver disease. Ital J Gastroenterol Hepatol 1997;29:5-12.
37. Altman C, Ladouch A, Briantais MJ, Rason T, Martin E, Jacques L, et al. Antral gastritis in chronic alcoholism. Role of cirrhosis and *Helicobacter pylori*. Presse Med 1995;24:708-10.
38. Martin de Argila C, Boixeda D. Consideraciones prácticas para el diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori*. Med Clin (Barc) 2001;117:386-91.
39. Pounder RE, Ng D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. Aliment Pharmacol Ther 1995;9:33-9.
40. Akbar N, Basuki B, Mulyanto, Garabrant DH, Sulaiman A, Noer HM. Ethnicity, socioeconomic status, transfusions and risk of hepatitis B and hepatitis C infection. J Gastroenterol Hepatol 1997;12:752-7.
41. Pateron D, Fabre M, Ink O, Cherif F, Hagege H, Foissy P, et al. Effect of alcohol and cirrhosis on the presence of *Helicobacter pylori* in the gastric mucosa. Gastroenterol Clin Biol 1990;14:555-60.
42. Piqué JM, Elizalde JI, Llach J. *Helicobacter pylori* y enfermedades hepatobiliares. Timely Topics in Medicine, 1999. Disponible en: www.prous.com: 1-7.
43. Goodman KJ, Correa P. The transmission of *Helicobacter pylori*. A critical review of the evidence. Int J Epidemiol 1995;24:875-87.
44. Sathar MA, Gouws E, Simjee AE, Mayat AM. Seroepidemiological study of *Helicobacter pylori* infection in South African children. Trans R Soc Trop Med Hyg 1997;91:393-5.
45. Graham DY, Adam E, Reddy GT, Agarwal JP, Agarwal R, Evans DJ J., et al. Seroepidemiology of *Helicobacter pylori* infection in India. Comparison of developing and developed countries. Dig Dis Sci 1991;36:1084-8.
46. Rudi J, Toppe H, Marx N, Zuna I, Theilmann L, Stremmel W, et al. Risk of infection with *Helicobacter pylori* and hepatitis A virus in different groups of hospital workers. Am J Gastroenterol 1997;92:258-62.
47. Fujisawa T, Kumagai T, Akamatsu T, Kiyosawa K, Matsunaga Y. Changes in seroepidemiological pattern of *Helicobacter pylori* and hepatitis A virus over the last 20 years in Japan. Am J Gastroenterol 1999;94:2094-9.
48. Pretolani S, Stroffolini T, Rapicetta M, Bonvicini F, Baldini L, Megraud F, et al. Seroprevalence of hepatitis A virus and *Helicobacter pylori* infections in the general population of a developed European country (the San Marino study): evidence for similar pattern of spread. Eur J Gastroenterol Hepatol 1997;9:1081-4.
49. Luzza F, Imeneo M, Maletta M, Paluccio G, Giancotti A, Perticone F, et al. Seroepidemiology of *Helicobacter pylori* infection and hepatitis A in a rural area: evidence against a common mode of transmission. Gut 1997;41:164-8.
50. Hazell SL, Mitchell HM, Hedges M, Shi X, Hu PJ, Li YY, et al. Hepatitis A and evidence against the community dissemination of *Helicobacter pylori* via feces. J Infect Dis 1994;170:686-9.
51. Lindkvist P, Wadstrom T, Giesecke J. *Helicobacter pylori* infection and foreign travel. J Infect Dis 1995;172:1135-6.
52. Furuta T, Kamata T, Takashima M, Futami H, Arai H, Hanai H, et al. Study of transmission routes of *Helicobacter pylori* in relation to seroprevalence of hepatitis A virus. J Clin Microbiol 1997;35:1891-3.
53. Webb PM, Knight T, Newell DG, Elder JB, Forman D. *Helicobacter pylori* transmission: evidence from a comparison with hepatitis A virus. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996;8:439-41.
54. Lin DB, Tsai TP, Yang CC, Wang HM, Nieh WT, Ling UP, et al. Association between seropositivity of antibodies against hepatitis a virus and *Helicobacter pylori*. Am J Trop Med Hyg 2000;63:189-91.
55. Laine L, Marin-Sorensen M, Weinstein WM. *Campylobacter pylori* in alcoholic hemorrhagic "gastritis". Dig Dis Sci 1989;34:677-80.
56. Shinchi K, Ishii H, Imanishi K, Kono S. Relationship of cigarette smoking, alcohol use, and dietary habits with *Helicobacter pylori* infection in Japanese men. Scand J Gastroenterol 1997;32:651-5.
57. Hook-Nikanne J. Effect of alcohol consumption on the risk of *Helicobacter pylori* infection. Digestion 1991;50:92-8.
58. The EUROGAST Study Group. Epidemiology of, and risk factors for *Helicobacter pylori* infection among 3194 asymptomatic subjects in 17 populations. Gut 1993;34:1672-6.
59. Chodos JE, Dworkin BM, Smith F, Van Horn K, Weiss L, Rosenthal WS. *Campylobacter pylori* and gastroduodenal disease: a prospective endoscopic study and comparison of diagnostic tests. Am J Gastroenterol 1988;83:1226-30.
60. Graham DY, Malaty HM, Evans DG, Evans DJ Jr, Klein PD, Adam E. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic population in the United States. Effect of age, race, and socioeconomic status. Gastroenterology 1991;100:1495-501.
61. Paunio M, Hook-Nikanne J, Kosunen TU, Vainio U, Salaspuro M, Makinen J, et al. Association of alcohol consumption and *Helicobacter pylori* infection in young adulthood and early middle age among patients with gastric complaints. A case-control study on Finnish conscripts, officers and other military personnel. Eur J Epidemiol 1994;10:205-9.
62. Brenner H, Rothenbacher D, Bode G, Adler G. Relation of smoking and alcohol and coffee consumption to active *Helicobacter pylori* infection: cross sectional study. Br Med J1997;315:1489-92.
63. Tursi A, Cammarota G, Papa A, Cianci R, Cuoco L, Fedeli G, et al. Effect of adequate alcohol intake, with or without cigarette smoking, on the risk of *Helicobacter pylori* infection. Hepatogastroenterology 1998;45:1892-5.
64. Marimón JM, Bujanda L, Gutiérrez-Stampa MA, Cosme A, Arenas JI. In vitro bactericidal effect of wine against *Helicobacter pylori*. Am J Gastroenterol 1998;93:1392.
65. Weisse ME, Eberly B, Person DA. Wine as a digestive aid: comparative antimicrobial effects of bismuth salicylate and red and white wine. Br Med J 1995;311:1657-60.
66. Bujanda L. The effects of alcohol consumption upon the gastrointestinal tract. Am J Gastroenterol 2000;95:3374-82.
67. Uppal R, Lateef SK, Korsten MA, Paronetto F, Lieber CS. Chronic alcoholic gastritis. Roles of alcohol and *Helicobacter pylori*. Arch Intern Med 1991;151:760-4.
68. Balzano A, Mosca S, Amitrano L, Di Blasi A, Piccirillo MM, Gigliotti T. Gastric antral erosions and *Helicobacter pylori* infection in cirrhotic patients: a pilot controlled study of oral bismuth vs ranitidine therapy. Ital J Gastroenterol 1991;23:132-5.
69. Nardone G, D'Armiento F, Corso G, Coscione P, Esposito M, Budillon G. Lipids of human gastric mucosa: effect of *Helicobacter pylori* infection and nonalcoholic cirrhosis. Gastroenterology 1994;107:362-8.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 20/06/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

70. Zullo A, Romiti A, Rinaldi V, Vecchione A, Hassan C, Winn S, et al. Gastric epithelial cell proliferation in patients with liver cirrhosis. Dig Dis Sci 2001;46:550-4.
71. Zullo A, Rinaldi V, Meddi P, Winn S, Moscatelli R, Attili AF. *Helicobacter pylori* eradication with dual and low-dose triple therapy in patients with liver cirrhosis. Ital J Gastroenterol Hepatol 1999;31:831-5.
72. Kirk AP, Dooley JS, Hunt RH. Peptic ulceration in patients with chronic liver disease. Dig Dis Sci 1980;25:756-60.
73. Chen LS, Lin HC, Lee FY, Hou MC, Lee SD. Prevalence of duodenal ulcer in cirrhotic patients and its relation to *Helicobacter pylori* and portal hypertension. Chung Hua I Hsueh Tsa Chih (Taipei) 1995;56:226-31.
74. Wang CH, Ma LR, Lin RC, Kuo JY, Chang KK. *Helicobacter pylori* infection and risk of peptic ulcer among cirrhotic patients. J Formos Med Assoc 1997;96:55-8.
75. Shahin WA, Abdel-Baset EZ, Nassar AK, Atta MM, Kabil SM, Murray JA. Low incidence of *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer and chronic liver disease. Scand J Gastroenterol 2001; 36:479-84.
76. Gisbert JP, Boixeda D, Martín de Argila C, García Plaza A. *Helicobacter pylori* y úlcera duodenal. ¿Relación causal o mera asociación? Rev Clin Esp 1997;197:693-702.
77. Guslandi M, Sorghi M, Tittobello A. Does *Helicobacter pylori* affect gastric microcirculation? Ital J Gastroenterol 1994;26:383-4.
78. D'Amico G, Montalbano L, Traina M, Pisa R, Menozzi M, Spano C, et al. Natural history of congestive gastropathy in cirrhosis. The Liver Study Group of V. Cervello Hospital. Gastroenterology 1990;99:1558-64.
79. Guslandi M, Sorghi M, Foppa L, Tittobello A. Congestive gastropathy versus chronic gastritis: a comparison of some pathophysiological aspects. Digestion 1993;54:160-2.
80. Parikh SS, Desai SB, Prabhu SR, Trivedi MH, Shankaran K, Bhukhanwala FA, et al. Congestive gastropathy: factors influencing development, endoscopic features, *Helicobacter pylori* infection, and microvessel changes. Am J Gastroenterol 1994;89:1036-42.
81. Piqué JM. Gastropatía de la hipertensión portal. Med Clin (Barc) 1995;105:470-5.
82. Piqué JM, Pizcueta P, Pérez Ayuso RM, Bosch J. Effects of propranolol on gastric microcirculation and acid secretion in portal hypertensive rats. Hepatology 1990;12:476-80.
83. Hazell SL, Lee A. *Campylobacter pyloridis*, urease, hydrogen ion back diffusion, and gastric ulcers. Lancet 1986;2:15-7.
84. Zullo A, Rinaldi V, Folino S, Diana F, Attili AF. *Helicobacter pylori* urease inhibition and ammonia levels in cirrhotic patients. Am J Gastroenterol 1998;93:851-2.
85. Ito S, Miyaji H, Azuma T, Li Y, Ito Y, Kato T, et al. Hyperammonaemia and *Helicobacter pylori*. Lancet 1995;346:124-5.
86. Ito S, Kholi Y, Kato T. Significance of ammonia produced by *Helicobacter pylori*. Eur J Gastroenterol Hepatol 1994;6:167-74.
87. Miyaji H, Ito S, Azuma T, Ito Y, Yamazaki Y, Ohtaki Y, et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication therapy on hyperammonaemia in patients with liver cirrhosis. Gut 1997;40:726-30.
88. Shimamoto C, Hirata I, Katsu K. Breath and blood ammonia in liver cirrhosis. Hepatogastroenterology 2000;47:443-5.
89. Zullo A, Rinaldi V, Meddi P, Hassan C, Winn S, Attili AF. *Helicobacter pylori* infection, plasma ammonia levels, and psychometric testing in cirrhotic patients. Am J Gastroenterol 1999;94:2214-8.
90. Kim H, Park C, Jang WI, Lee KH, Kwon SO, Robey-Cafferty SS, et al. The gastric juice urea and ammonia levels in patients with *Campylobacter pylori*. Am J Clin Pathol 1990;94:187-91.
91. Miquel J, Barcena R, Boixeda D, Fernández J, San Román AL, Martín-De-Argila C, et al. Role of *Helicobacter pylori* infection and its eradication in patients with subclinical hepatic encephalopathy. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001;13:1067-72.
92. Plevris JN, Morgenstern R, Hayes PC, Bouchier IA. Hyperammonaemia in cirrhosis and *Helicobacter pylori* infection. Lancet 1995;346:1104.
93. Dasani BM, Sigal SH, Lieber CS. Analysis of risk factors for chronic hepatic encephalopathy: the role of *Helicobacter pylori* infection. Am J Gastroenterol 1998;93:726-31.
94. Calvet X, Nogueras C, Roque M, Sanfeliu I. *Helicobacter pylori* is not a risk factor for hepatic encephalopathy. Dig Liver Dis 2001;33:414-9.
95. Zullo A, Rinaldi V, Hassan C, Folino S, Winn S, Pinto G, et al. *Helicobacter pylori* and plasma ammonia levels in cirrhotics: role of urease inhibition by acetohydroxamic acid. Ital J Gastroenterol Hepatol 1998;30:405-9.
96. Quero JC, Hartmann IJ, De Rooij F, Wilson JH, Schalm SW. Hyperammonaemia and *Helicobacter pylori*. Lancet 1995;346:713-4.
97. Triebling AT, Korsten MA, Dlugosz JW, Paronetto F, Lieber CS. Severity of *Helicobacter*-induced gastric injury correlates with gastric juice ammonia. Dig Dis Sci 1991;36:1089-96.
98. Demirturk L, Ozel AM, Yazgan Y, Solmazgul E, Yildirim S, Gultepe M, et al. CagA status in dyspeptic patients with and without peptic ulcer disease in Turkey: association with histopathologic findings. Helicobacter 2001;6:163-8.
99. Blei AT. *Helicobacter pylori*, harmful to the brain? Gut 2001;48:590-1.
100. Taylor-Robinson SD, Jackson N, Buckley C. *Helicobacter pylori*, ammonia and the brain. Gut 1997;40:805-6