

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

**“Infección por *Helicobacter pylori* como factor de riesgo para
encefalopatía hepática en pacientes cirróticos”**

Área de Investigación:

Cáncer y enfermedades no transmisibles

Autora:

Br. Sánchez Chero, Shirley Alicia

Jurado Evaluador:

Presidente: Morales Rodríguez, César Augusto

Secretario: Alcántara Figueroa, Christian Eduardo

Vocal: Soriano Cabrera, Carmen Giuliana

Asesor:

Mariños Llajaruna, Humberto Rafael

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-1711-893X>

Trujillo – Perú

2020

Fecha de sustentación: 2020/12/28

DEDICATORIA

A mis padres, Luis y Shirly, por ser mi mejor ejemplo de vida y motivarme día a día.

A Mariafé, Diego y Gina, por estar a mi lado y sacarme una sonrisa cada vez que lo necesité.

A mis abuelos, por su amor incondicional, ánimos y oraciones constantes.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por guiar mis pasos, darme las fuerzas necesarias para cumplir mis objetivos y responder a mis oraciones.

A mi asesor y maestro desde pregrado, Dr. Humberto Mariños Llajaruna, por su tiempo, paciencia y dedicación, sin el cual no hubiera sido posible la realización de este trabajo.

A mis mejores amigos, Sofía y Renato, por acompañarme en cada paso de este proceso y ser parte de lo mejor que me dejó la vida universitaria.

A Luz y Fiorella por su gran amistad y a mis amigos del colegio por enseñarme que a pesar de la distancia la amistad puede crecer con el paso de los años.

ÍNDICE.

i. RESUMEN	5
i. ABSTRACT	6
I. INTRODUCCIÓN.....	7
1.1. Enunciado del problema.	11
1.2. Objetivos.	11
1.3. Hipótesis.	11
II. MATERIAL Y MÉTODO.....	12
2.1. Diseño de estudio.....	12
2.2. Población, muestra y muestreo.....	13
2.3. Muestra	14
2.4. Definición operacional de variables.....	15
2.5. Procedimientos y técnicas.....	17
2.6. Plan de análisis de casos.....	18
2.7. Aspectos éticos	19
2.8. Limitaciones.....	19
III. Resultados.	20
IV. Discusión.....	24
V. Conclusiones.....	28
VI. Recomendaciones.	29
VII. Bibliografía.	30
VIII. Anexos.	33

RESUMEN

Objetivo: Determinar si la infección por *Helicobacter pylori* es un factor de riesgo para encefalopatía hepática en pacientes cirróticos del servicio de gastroenterología del Hospital Regional Docente de Trujillo 2015-2019.

Material y Métodos: Se llevó a cabo un estudio analítico, observacional, retrospectivo de casos y controles. La población de estudio estuvo constituida por 114 pacientes, según criterios de selección, los cuales se dividieron en dos grupos: pacientes con diagnóstico de encefalopatía hepática (n = 38) y pacientes sin el (n = 76). Para la estadística analítica se utilizó la prueba de Chi- cuadrado (X^2) y el Odds Ratio. Además, se hizo análisis multivariado, utilizando la regresión logística.

Resultados: La frecuencia de infección por *Helicobacter pylori* en pacientes cirróticos con encefalopatía hepática fue de $25/38 = 65,8\%$; la frecuencia de infección por *Helicobacter pylori* en pacientes sin encefalopatía hepática fue de $14/76 = 18,4\%$. La infección por *Helicobacter pylori* es factor de riesgo para encefalopatía hepática con un ORc de 8,52. En el análisis multivariado se verificó la significancia de riesgo para la variable infección del tracto urinario y se obtuvo un OR ajustado de 11.17.

Conclusiones: La infección por *Helicobacter pylori* es factor de riesgo para encefalopatía hepática en pacientes cirróticos.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, factor de riesgo, encefalopatía hepática

ABSTRACT

Objective: To determine if *Helicobacter pylori* infection is a risk factor for hepatic encephalopathy in cirrhotic patients of the gastroenterology service of the Teaching Regional Hospital of Trujillo 2015-2019.

Material and Methods: An analytical, observational, retrospective case-control study was carried out. The study population consisted of 114 patients according to selection criteria which were divided into two groups: patients with a diagnosis of hepatic encephalopathy (n = 38) and patients without it (n = 76). For the analytical statistics, the Chi-square test (X^2) and Odds Ratio was used. In addition, multivariate analysis was realized, using logistic regression.

Results: The frequency of *Helicobacter pylori* infection in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy was $25/38 = 65,8\%$; the frequency of *Helicobacter pylori* infection in patients without hepatic encephalopathy was $14/76 = 18,4\%$. *Helicobacter pylori* infection is a risk factor for hepatic encephalopathy with an ORc of 8,52. The multivariate analysis verified the significance of risk for the variable urinary tract infection and an adjusted OR of 11.17 was obtained.

Conclusions: *Helicobacter pylori* infection is a risk factor for hepatic encephalopathy in cirrhotic patients.

Key words: *Helicobacter pylori*, risk factor, hepatic encephalopathy.

I. INTRODUCCIÓN

La encefalopatía hepática (EH) es considerada una de las complicaciones graves con mayor frecuencia de la cirrosis, se dice que afecta entre el 30-40% de estos pacientes durante del curso de la enfermedad (1). Además, se estima que a los 5 años post diagnóstico, existe un riesgo entre 5 a 25% de sufrir un cuadro de EH (2). Estas cifras nos dan la idea de la magnitud del problema que esta complicación significa tanto para el paciente y sus familiares como para el Estado, es por ello que se han ejecutado algunos estudios con el objetivo de encontrar los factores de riesgo que desencadenen este cuadro clínico, uno de esos factores aun poco estudiado es su relación con *Helicobacter pylori* (HP) (3).

Según informes de la Oficina General de Estadística e Informática del MINSA, 15 610 (39,1%) pacientes fallecieron a causa de fibrosis y/o cirrosis hepática durante el periodo 2011-2015, además menciona que la cirrosis hepática es considerada la primera causa de hospitalización en los servicios de gastroenterología, siendo uno de sus motivos la encefalopatía hepática en un 15,2% (4).

La patogénesis de la EH tiene múltiples causas, sin embargo, se ha demostrado que el amoníaco es la neurotoxina más implicada en su fisiopatología (5), mecanismo que se ha asociado con la presencia de *Helicobacter pylori*, al producir aumento de este gas, el cual emana de los intestinos como causa del metabolismo bacteriano de la urea a raíz de las proteínas ingeridas en los alimentos. El metabolismo del amoníaco está a cargo del hígado para posteriormente ser excretado por los riñones o los músculos, en menor proporción. A causa de la disfunción de los hepatocitos en los pacientes cirróticos ocurre una falla en el metabolismo de este gas, sumado a la hipertensión portal se obtiene la contaminación por amoníaco de la circulación sistémica. A nivel cerebral, el amoníaco logra cruzar la barrera hematoencefálica y se metaboliza en los astrocitos a través de la enzima glutamina sintetasa, obteniéndose glutamato y glutamina. Esta acumulación de

glutamina ocasiona un gradiente osmótico lo que va a ser el sustrato para la disfunción cerebral que se observa en la EH (5 - 8).

La infección por *Helicobacter pylori* es aquella con mayor expansión a nivel mundial, pues afecta al 50% de la población en general, teniendo una mayor frecuencia en países subdesarrollados (9,10). Lo anterior se explica debido a las prácticas higiénicas inadecuadas, falta de servicio de agua intradomiciliaria, alimentos en mal estado, entre otras, ya que la vía fecal - oral parece ser la más importante vía de trasmisión (10,11). El *Helicobacter pylori* es un microorganismo gram-negativo, espiralado y pequeño, el cual debido a sus características se adapta a la mucosa gástrica permitiéndole subsistir dentro de ella, agrediendo a las células epiteliales, además de esquivar la respuesta del sistema inmunológico, de esta forma obtiene su colonización y transmisión persistente (12).

A partir de 1982, tras su descubrimiento y asociación con enfermedades gastroduodenales por Warren y Marshall, se han realizados diversos estudios para entender el rol patogénico del *Helicobacter pylori*, con el objetivo de erradicar y prevenir las infecciones causadas por ella (9). A este agente se le ha asociado con gastritis aguda, gastritis crónica (especialmente con el subtipo atrófico), adenomas gástricos, enfermedad ulcerosa, hiperplasia nodular, el cáncer gástrico, el linfoma gástrico y del MALT (13). Además se le han asociado patologías extra digestivas como enfermedades cardiovasculares, diabetes, patologías dérmicas, púrpura trombocitopénica, enfermedades neurodegenerativas, autoinmunes, entre otras (14,15).

Se han planteado mecanismos por los cuales la infección por HP contribuiría a la encefalopatía hepática, uno de ellos es por medio del aumento de los niveles de amoníaco con lo cual se exacerbaría el cuadro encefalopático (16). Se descubrió que la ureasa producida por *Helicobacter pylori* podría descomponer la urea que se difunde en el tracto digestivo, produciendo grandes cantidades de amoníaco, lo que causaría el aumento de este gas en los pacientes cirróticos (17), que al pasar al torrente sanguíneo induciría un cuadro de EH, el cual es muy variado, compuesto por signos y síntomas tanto neurológicos como psiquiátricos que pueden presentarse en forma leve, como

temblor o cambios de la personalidad o llegar a progresar a su presentación más grave, el coma (18).

Asimismo, otros autores mencionan acerca del rol de las β - defensinas humanas-1 (HBD-1), las cuales son un miembro de la familia de péptidos antimicrobianos producidos por las células epiteliales que sirven como biomarcadores de translocación bacteriana en los pacientes cirróticos, estas al ser liberadas de los granulocitos gracias a la acción de esta bacteria, cruzarían a través de la BHE para contribuir a la neurodegeneración (19, 20, 21).

En el cerebro, la expresión HBD-1 actúa como activador y modulador de inmunidad innata y adaptativa dentro de la microglia y los astrocitos, las cuales son células cerebrales críticas para las respuestas neuroinflamatorias. La expresión del ARNm de HBD-1 se incrementa significativamente en el plexo coroideo y el hipocampo del cerebro neurodegenerativo, es por ello que las HBD-1 podrían ser de considerable importancia, especialmente al inicio de la degeneración cerebral (21, 22).

En los últimos años se han elaborado algunos estudios que demuestran la posible asociación entre *Helicobacter pylori* y encefalopatía hepática:

En el 2010, **Naumovski S. et al**, a través de un estudio de casos y controles, investigó en Croacia la correlación entre la infección por HP y EH en pacientes con cirrosis. Se evaluó a 80 pacientes (40 con cirrosis más EH y 40 con cirrosis sin EH). La incidencia de esta infección fue mayor en aquellos con encefalopatía hepática (67%) a diferencia de los pacientes sin encefalopatía hepática (40%), concluyendo que el HP es un factor de gran importancia para producir EH en este grupo de pacientes (OR: 3,12) (23).

Por otra parte, en el año 2013 **Bang-Li Hu et al**, buscó la asociación entre infección por HP y EH por medio de una revisión sistemática. Se revisaron 20 artículos de los años previos que incluían 2 148 pacientes cirróticos. Se corroboró la mayor prevalencia de HP en pacientes con EH pero no hubo suficiente evidencia para afirmar que el HP cause hiperamonemia. Además, tampoco se demostró la eficacia de erradicar el HP respecto a los niveles de amoníaco (24).

En el 2017, **Karn Wijarnpreecha et al**, realizó un meta-análisis con el fin de corroborar la proporción entre infección por HP y EH. Once artículos cumplieron los criterios para ser seleccionados (4 estudios transversales, 4 casos y controles y 3 cohortes), con la participación de 1 122 pacientes. Se manifestó un aumento significativo del riesgo de EH entre las personas con infección por HP a diferencia de aquellos no infectados por OR agrupado de 1,73 (IC del 95% 1,09 – 2,73) (25).

Por último, **Lan-Ting Yuan et al** en el 2018, por medio de una investigación de casos y controles buscó comprobar que la exposición a diversas infecciones aumenta el riesgo de encefalopatía hepática en los pacientes cirróticos, dando como resultado que el HP tiene mayor prevalencia en estos pacientes con encefalopatía hepática a diferencia de los que no (13,31% vs. 8,68%; $p = 0,005$). Otras infecciones asociadas a este cuadro clínico fueron: neumonía, peritonitis, sepsis, infecciones del tracto biliar y celulitis (26).

Teniendo en cuenta lo descrito anteriormente, se entiende que la encefalopatía hepática, al ser una complicación con alta incidencia en los pacientes con diagnóstico de cirrosis, aumenta las cifras de hospitalizaciones y se convierte en una preocupación para la salud pública. A causa que varios factores han sido implicados en su fisiopatología, siendo uno de estos, la infección por *Helicobacter pylori*, la cual también posee alta prevalencia en nuestro medio, este trabajo busca fortalecer los conocimientos sobre este factor de riesgo poco estudiado, de modo que al comprobarse la asociación; la prevención y erradicación de esta bacteria se conviertan en un pilar para tratar a este grupo de pacientes.

1.1. Enunciado del Problema:

¿Es la infección por *Helicobacter pylori* un factor de riesgo para encefalopatía hepática en pacientes cirróticos atendidos en el servicio de gastroenterología del Hospital Regional Docente de Trujillo, 2015 -2019?

1.2. Objetivos:

Objetivo general

- Determinar si la infección por *Helicobacter pylori* es un factor de riesgo para encefalopatía hepática en pacientes cirróticos del servicio de gastroenterología del Hospital Regional Docente de Trujillo 2015-2019.

Objetivos específicos

- Determinar la frecuencia de infección por *Helicobacter pylori* en pacientes con diagnóstico de encefalopatía hepática en pacientes cirróticos.
- Determinar la frecuencia de infección por *Helicobacter pylori* en pacientes sin diagnóstico de encefalopatía hepática en pacientes cirróticos.
- Comparar la frecuencia de infección por *Helicobacter pylori* en pacientes cirróticos con y sin encefalopatía hepática.

1.3. Hipótesis:

Hipótesis nula:

La infección por *Helicobacter pylori* no es un factor de riesgo para encefalopatía hepática en pacientes cirróticos atendidos en el servicio de gastroenterología del Hospital Regional Docente de Trujillo

Hipótesis alternativa:

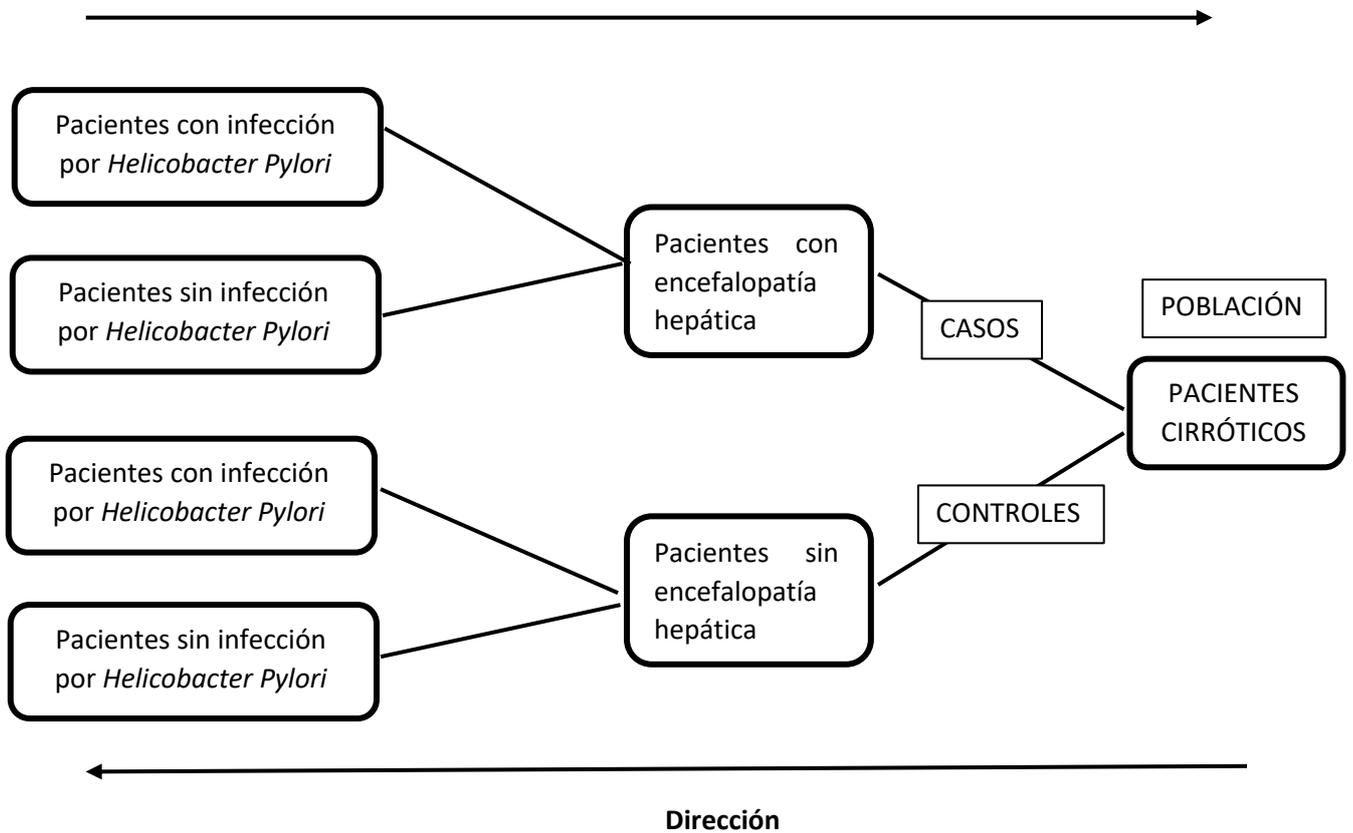
La infección por *Helicobacter pylori* es un factor de riesgo para encefalopatía hepática en pacientes cirróticos atendidos en el servicio de gastroenterología del Hospital Regional Docente de Trujillo.

II. MATERIAL Y MÉTODO

2.1. Diseño de estudio:

Tipo de estudio: Analítico, observacional, retrospectivo, de **Tiempo** casos y controles

Diseño específico:



2.2. Población muestra y muestreo:

Población Diana o Universo: Pacientes cirróticos hospitalizados en el servicio de gastroenterología del Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo 2015-2019.

Población de estudio: Pacientes cirróticos hospitalizados en el servicio de gastroenterología del Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo 2015-2019 que cumplieron con los criterios de selección.

Criterios de inclusión para Casos:

- Cirróticos con diagnóstico de encefalopatía hepática
- A quienes le hayan realizado endoscopia y biopsia gástrica previamente o durante hospitalización
- Mayores de 18 años

Criterios de inclusión para Controles:

- Cirróticos sin diagnóstico de encefalopatía hepática
- A quienes le hayan realizado endoscopia y biopsia gástrica previamente o durante hospitalización
- Mayores de 18 años

Criterios de exclusión para Casos y controles:

- Hemorragia digestiva alta activa
- Shock hipovolémico
- Injuria renal aguda
- Coagulopatías por uso de fármacos
- Enfermedad terminal

- Historias clínicas con datos incompletos
- Constipación

2.3. Muestra:

Unidad de análisis:

Cada paciente con cirrosis hepática, hospitalizado en el Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo 2015-2019

Unidad de muestreo:

Cada historia clínica de los pacientes con cirrosis hospitalizados en el Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo 2015-2019

Tipo de muestreo:

Probabilístico, aleatorio simple

Tamaño muestral:

Para el cálculo del tamaño de muestra se utilizó la fórmula estadística para un estudio de casos y controles.

$$n = \frac{(Z\alpha + Z\beta)^2 P (1 - P) (r + 1)}{d^2 + r}$$

Donde:

$$P: \frac{P_2 + R p_1}{1 + R} = 0,498$$

p_1 = Proporción de casos que presentan el factor de riesgo = 0,675 (23)

p_2 = Proporción de controles que presentan el factor de riesgo= 0,4 (23)

Razón de número de controles por caso=2

n = Número de casos

d = Valor nulo de las diferencias en proporciones = $p_1 - p_2$

$Z_{\alpha/2} = 1,96$ para $\alpha = 0,05$

$Z_{\beta} = 0,84$ para $\beta = 0,20$

Reemplazando los valores, se tiene: $n = 38$ casos y 76 controles.

2.4. Definición operacional de variables

Variables	Definición operacional	Tipo de variable	Escala	Registro
Independiente: <i>Helicobacter pylori</i>	Manifestación de este microorganismo en la muestra de biopsia adquirida por endoscopia digestiva alta	Cualitativa	Nominal	SI NO
Dependiente: Encefalopatía hepática	Paciente con diagnóstico de encefalopatía hepática escrito en la historia clínica	Cualitativa	Nominal	SI NO
Intervinientes:				
Sexo	Sexo escrito en la historia clínica	Cualitativa	Nominal	Femenino / Masculino
Edad	Lapso de vida en años cumplidos del paciente	Cuantitativa	De razón	Años
Child-Pugh Score	Clasificación de estadiaje utilizada para valorar el pronóstico en una enfermedad hepática	Cualitativa	Ordinal	Estadio A Estadio B Estadio C
Etiología de cirrosis	Causa confirmada de la enfermedad en el paciente con EH	Cualitativa	Nominal	Alcohólica Esteatohepatitis no alcohólica Hepatitis B Hepatitis C Desconocida Otras

Hiponatremia	Sodio sérico < 130 mEq/L obtenido de un estudio de electrolitos	Cualitativa	Nominal	SI NO
Hipoalbuminemia	Albúmina sérica < 3,5 g/dL en el paciente cirrótico	Cualitativa	Nominal	SI NO
Hiperbilirrubinemia	Bilirrubina total >1,2 mg/dl en el paciente cirrótico	Cualitativa	Nominal	SI NO
Infección del tracto urinario	Presencia de urocultivo > 100 000 UFC	Cualitativa	Nominal	SI NO
Peritonitis bacteriana espontánea (PBE)	Diagnóstico de PBE reportado en la historia clínica	Cualitativa	Nominal	SI NO

2.5. Procedimientos y Técnicas:

En primer lugar, para la ejecución de este trabajo se gestionó la aprobación del Hospital Regional Docente de Trujillo. Luego con la autorización correspondiente, en el área de estadística se identificó las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática y encefalopatía hepática durante el periodo 2015 - 2019. La lista recibida se ingresó a una herramienta de sorteo virtual para generar 80 historias clínicas. Posteriormente en el área de archivo se procedió a revisar los criterios de inclusión y exclusión para casos de estas 80 historias, de las cuales se obtuvo que 60 historias clínicas cumplieron estos criterios. A continuación, con estos expedientes se procedió a hacer una aleatorización simple para obtener las 38 historias clínicas que corresponden a nuestros casos.

De la misma forma, para los controles, se solicitó la lista de historias clínicas de pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática durante el periodo 2015 - 2019. La lista recibida se ingresó a una herramienta de sorteo virtual para generar 120 historias clínicas. Posteriormente en el área de archivo se procedió a revisar los criterios de selección de estas 120 historias, de las cuales, 90 historias clínicas cumplieron estos criterios. A continuación, se procedió al muestreo aleatorio simple para obtener las 76 historias clínicas de nuestros controles.

Se verificó que, de haber obtenido un resultado positivo para *Helicobacter pylori* en la endoscopia más biopsia gástrica, el paciente no haya recibido tratamiento para la infección.

La información conseguida se registró a en la ficha de recolección de datos (Anexo 1), que se elaboró tomando en cuenta la variable dependiente, independiente y las intervinientes. Luego de la recolección, los datos se utilizaron para procesar la base de datos y ejecutar el estudio correspondiente.

2.6. Plan de análisis de casos:

El procesamiento de la base de datos se realizó mediante el software SPSS versión 24.

Estadística descriptiva:

En este estudio, para la variable cuantitativa se utilizó las medidas de tendencia central tales como la desviación estándar y la media aritmética. Para las variables cualitativas se empleó el porcentaje y la frecuencia. Todos los datos fueron mostrados en cuadros y gráficos.

Estadística analítica:

Recurrimos a la prueba Chi cuadrado con el fin de implantar la asociación correspondiente para las variables cualitativas y t de Student para la variable cuantitativa. Se realizó un análisis multivariado utilizando la regresión logística. Los resultados fueron catalogados significativos si el valor de p es menor a 0.05.

Estadígrafo del estudio:

Se calculó el OR de la infección por HP con relación a la encefalopatía hepática. El intervalo de confianza se calculó al 95% y se consideró como factor de riesgo si $OR > 1$.

Factor de riesgo	Encefalopatía hepática		TOTAL
	Si	No	
Si	a	b	a + b
No	c	d	c + d
TOTAL	a+c	b+d	a+b+c+d

$$\text{Odds ratio: } \frac{a \times d}{c \times b}$$

2.7. Aspectos éticos:

Los datos obtenidos durante este proceso fueron de uso exclusivo del personal investigador, manteniéndose en anonimato al momento de mostrar los resultados obtenidos (27). En el presente trabajo se aplicó los principios N° 9, 21 y 27 de la Declaración de Helsinki - Seúl 2008(28) y el artículo 25 de la Ley General de Salud (29). No se solicitó consentimiento informado a los pacientes, por tratarse de información de los registros de las historias clínicas del Hospital Regional Docente de Trujillo. Adicionalmente se requirió la aprobación del protocolo de investigación por el comité de ética e investigación del Hospital Regional Docente de Trujillo.

2.8. Limitaciones:

Este trabajo no controló el tiempo de exposición a *Helicobacter pylori* y la aparición de encefalopatía hepática. Además, la muestra fue limitada por ser un estudio unicéntrico y se aplicó el diseño de casos y controles de manera retrospectiva, por lo cual se presentó la posibilidad de caer ante el sesgo de información debido a un registro inadecuado en los expedientes clínicos.

III.RESULTADOS

Este estudio incluyó 114 historias clínicas (38 casos y 76 controles) de pacientes cirróticos atendidos en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Regional Docente de Trujillo que cumplían los criterios de inclusión y exclusión mencionados con anterioridad.

Se compararon las variables intervinientes en cada grupo, observándose que el promedio de edad en el grupo de casos fue de $65,5 \pm 10,7$ años y en controles de $62,9 \pm 14,0$ años, el sexo femenino predominó en el grupo de casos con 52,60% (20/38) mientras que en el grupo control se obtuvo 42,10% (32/76); el sexo masculino en el grupo de casos representó el 47,4% (18/38) y en el grupo control el 57% (44/76) ($p > 0,05$). Además, se encontró significancia de riesgo para la infección del tracto urinario (26,3% en el grupo de casos y 9,2% en el grupo control; $p < 0,05$) (Tabla N°1).

Al analizar los datos, se encontró infección por *Helicobacter pylori* en el 65,8% (25/38) de pacientes cirróticos con encefalopatía hepática y 18,4% (14/76) en aquellos sin encefalopatía hepática, diferencia que para el análisis estadístico resultó significativa. La infección por *Helicobacter pylori* representa 8,52 veces mayor riesgo de encefalopatía hepática a comparación de los pacientes cirróticos sin esta infección (ORc: 8,52; IC: 95% 3,51 – 20,66; $p < 0,001$) (Tabla N°2). Se determinó utilizando regresión logística que la infección por HP representó 11,17 veces mayor riesgo de EH a comparación de los pacientes cirróticos sin esta infección (ORa: 11,17; IC: 95% 4,21 - 29,67; $p < 0,001$) (Tabla N°3).

Tabla 1

VARIABLES INTERVINIENTES ASOCIADAS A ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA EN PACIENTES CIRRÓTICOS ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA DEL HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE TRUJILLO 2015-2019

Variables intervinientes	Encefalopatía hepática				p	
	Si		No			
	Frecuencia	%	Frecuencia	%		
Edad (años)	65,5 ± 10,7*		62,9 ± 14*		0,303	
Sexo	Femenino	20	52,6%	32	42,1%	0,287
	Masculino	18	47,4%	44	57,9%	
Child-pugh score	A	4	10,5%	17	22,4%	0,296
	B	21	55,3%	38	50%	
	C	13	34,2%	21	27,6%	
Etiología de cirrosis	Alcohólica	15	39,5%	32	42,1%	0,778
	Esteatohepatitis no alcohólica	4	10,5%	6	7,9%	
	Hepatitis B	3	7,9%	7	9,2%	
	Hepatitis C	2	5,3%	1	1,3%	
	Desconocida	12	31,6%	28	36,8%	
	Otras	2	5,3%	2	2,6%	
Hiponatremia	Si	9	23,7%	27	35,5%	0,2
	No	29	76,3%	49	64,5%	
Hipoalbuminemia	Si	30	78,9%	62	81,6%	0,737
	No	8	21,1%	14	18,4%	
Hiperbilirrubinemia	Si	36	94,7%	67	88,2%	0,262
	No	2	5,3%	9	11,8%	
Infección del trato urinario	Si	10	26,3%	7	9,2%	0,016
	No	28	73,7%	69	90,8%	
Peritonitis bacteriana espontánea	Si	2	5,3%	9	11,8%	0,262
	No	36	94,7%	67	88,2%	

FUENTE: HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE TRUJILLO –Archivo historias clínicas: 2015 -2019

*Media ± DE (Desviación estándar), T-Student, n (%), X² de Pearson, p < 0,05 significativo

Tabla 2

Infección por *Helicobacter pylori* como factor de riesgo para encefalopatía hepática en pacientes cirróticos atendidos en el servicio de gastroenterología del Hospital Regional Docente de Trujillo 2015-2019

<i>Helicobacter pylori</i>	Encefalopatía hepática				ORc (IC 95%)	p
	Si Frecuencia (n=38)	%	No Frecuencia (n=76)	%		
Si	25	65,8%	14	18,4%	8,52 (3,51 – 20,66)	< 0,001
No	13	34,2%	62	81,6%		

FUENTE: HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE TRUJILLO –Archivo historias clínicas: 2015 -2019

ORc: ODD RATIO CRUDO

$X^2 = 25,255$

Tabla 3

Infección por *Helicobacter pylori* e infección del tracto urinario como factores de riesgo para encefalopatía hepática en pacientes cirróticos atendidos en el servicio de gastroenterología del HRDT 2015-2019.

Factor	B	Error estándar	Wald	GI	P	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Helicobacter Pylori	2,414	0,498	23,492	1	0,001	11,178	4,211	29,670
Infección del tracto urinario	1,825	0,637	8,216	1	0,004	6,203	1,781	21,608
Constante	-1,999	0,378	27,897	1	0,001	0,136		

FUENTE: HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE TRUJILLO –Archivo historias clínicas: 2015 -2019

IV. DISCUSIÓN

En relación a la población estudiada, se observó que el promedio de las edades fue de $65,5 \pm 10,7$ años en la población con diagnóstico de cirrosis con encefalopatía hepática. Debemos considerar que las edades de los pacientes varía en los diversos estudios revisados; así por ejemplo, en el estudio transversal realizado por **Khadka et al** en 2019, la edad promedio de los pacientes con este diagnóstico fue de $45,87 \pm 11,3$ años, este resultado puede explicarse a que este estudio incluyó pacientes de 18 a 70 años mientras que en nuestro estudio abarcamos pacientes mayores de 18 años, sin límite superior de edad. Además, en la revisión sistemática realizada por **Bang-Li Hu et al**, se muestran distintos promedios de las edades en las investigaciones usadas por dicho estudio, que van desde 35 hasta 63 años, probablemente por los diferentes rangos de edad utilizados para la población de estos estudios (24, 30).

Asimismo, en el presente estudio se encontró que la condición de sexo femenino predomina en los casos (52,6%), a diferencia de los controles (42,1%). Este hallazgo discrepa con los resultados obtenidos en la revisión bibliográfica, en la cual el sexo masculino predomina en aquellos pacientes cirróticos con encefalopatía hepática, es el caso de la investigación de **Lan-Ting Yuan et al**, donde el 76,75% de los pacientes tanto casos como controles fueron de sexo masculino, de igual forma en el estudio de **Bang-Li Hu et al**, se evidenció la mayor prevalencia de pacientes varones, sin embargo nuestro estudio obtuvo resultados contrarios, a lo mejor por el aumento del consumo de bebidas alcohólicas por parte de la población femenina en nuestro medio o por la etiología inmunológica, la cual es más común en mujeres y probablemente este consignada en nuestro estudio como etiología desconocida de la cirrosis hepática (24,26).

Debemos mencionar la etiología de la enfermedad de base, cirrosis hepática, en esta investigación se encontró que la cirrosis alcohólica era la causa predominante en ambos grupos, tanto casos como controles (39,50% y 42,10%, respectivamente). Este resultado es similar a los estudios de **Schulz et al** en Alemania y **Lan-Ting Yuan et al** en Taiwán. Podemos observar, que

la etiología alcohólica es la dominante, posiblemente a causa del efecto del consumo crónico, que cada vez es más frecuente entre los adolescentes y adultos jóvenes alrededor del mundo causando una lesión hepática irreversible que conlleva al desarrollo de cirrosis hepática (26, 31).

En la revisión del score Child - Pugh en nuestro estudio predominó la categoría B (55,3% en casos y 50% en controles), siendo similar a lo encontrado en la investigación nacional realizada por **Ruiz Garcia et al** en Perú (Trujillo). Sin embargo, en los estudios internacionales de **Lan-Ting Yuan et al** y **Schulz et al** predominó la categoría A. Estos resultados son consecuencia, ya sea de un diagnóstico tardío por una baja accesibilidad al sistema nacional de salud o una mala adherencia al tratamiento prescrito, problemas que son usuales en nuestro medio (26, 31,32).

El presente estudio estuvo orientado a investigar la relación entre ser portador de la bacteria en estudio y la encefalopatía hepática. Al valorar las frecuencias de infección por HP en el grupo con encefalopatía hepática, encontramos que un 65,8% presenta esta infección. De igual forma se registró que en los pacientes sin encefalopatía hepática un 18,4% presento la infección por HP. Asimismo, se precisó el riesgo que conlleva la infección por HP al desarrollo de EH, el cual expresa un ORc: 8,52 y ORa: 11,17; $p < 0,001$, lo cual indica que la infección por HP es un factor de riesgo para encefalopatía hepática.

Los hallazgos de la presente investigación concuerdan con los de **Naumovski S. et al**, en Croacia en 2010, quienes reportaron un 67% de pacientes positivos para HP vs un 40% en el grupo control (OR: 3,12 IC: 95% 1,25 – 7,78). Podemos observar que la frecuencia de infección por HP en el grupo de casos se aproxima a la frecuencia de casos de nuestra investigación, esto podría explicarse debido a que tanto en ambos estudios se consideró la presencia de dicha bacteria por medio de una endoscopia con posterior estudio histológico, además que el número de población utilizada fue similar en el grupo de casos de ambas investigaciones (23).

En un estudio reciente, tipo cohorte prospectivo, **Abdel-Razik et al**, buscó la relación de la infección por HP y las distintas complicaciones de la cirrosis hepática, para lo cual se incluyeron 558 pacientes cirróticos, de los cuales 270 eran positivos a la infección por HP. Se les dio seguimiento por un año,

encontrando que dichas complicaciones eran más frecuentes en el grupo infectado por dicha bacteria. Entre ellas podemos destacar a la EH (27,8% vs 14,6% con $p < 0,001$), con lo cual se corrobora una vez más la asociación entre ambas variables (33).

En el estudio realizado por **Bang-Li Hu et al** en el 2013, se evidenció un aumento significativo de infección por HP en pacientes con EH a través de una revisión sistemática, obteniendo que de los 11 estudios que evaluaron la asociación entre estas dos variables, 6 estudios encontraron asociación significativa. Además este estudio incluyó los niveles de amoniaco sérico y la eficacia de la erradicación de la bacteria en relación a los niveles de amoniaco, sin embargo no se encontró relación significativa en estas últimas variables (24). Del mismo modo, en el 2017, **Karn Wijarnpreecha et al**, por medio de una revisión sistemática mostraron 1,73 veces más riesgo de EH entre los sujetos con infección por HP en comparación con aquellos sin infección (OR agrupado: 1,73 IC 95% 1,09 – 2,73) (25).

Podemos evidenciar que los resultados de nuestro estudio indican un riesgo aumentado de encefalopatía hepática en aquellos pacientes portadores de la infección por *Helicobacter pylori* a diferencia de la bibliografía revisada, en donde el riesgo fue significativo pero de menor magnitud, esto se explicaría por una diferencia tanto en los criterios de inclusión como al deterioro funcional avanzado de los pacientes, ya que se ha demostrado que pequeños incrementos en los niveles de amoniaco pueden desencadenar una encefalopatía hepática, mientras que los pacientes con función hepática menos comprometida podrían eliminar dicho exceso de amoniaco sin complicaciones relacionadas, esto concuerda con nuestros hallazgos donde las categorías B y C de Child-Pugh fueron las predominantes.

Finalmente, se identificó en los pacientes con EH asociación significativa con infección del tracto urinario, encontrándose una frecuencia de 26,3% frente a 9,3% en el grupo control ($p \leq 0,05$). Este hallazgo se correlaciona con lo encontrado por **Lan-Ting Yuan et al** en el 2018, el cual se llevó a cabo con 1 428 pacientes con la finalidad de buscar aquellas infecciones que podrían estar relacionadas con este cuadro neurológico por medio de un estudio de casos y controles, obteniendo más frecuencia de infección del tracto urinario en los

pacientes con encefalopatía hepática (18,77% vs 11,20%). Estos resultados podrían explicarse ya que los pacientes cirróticos, a causa de sus diversas complicaciones tienen alta tasa de hospitalización, muchos de ellos requieren colocación de sonda uretral, lo que los predispone a contraer una infección del tracto urinario (26).

V. CONCLUSIONES

1. La infección por *Helicobacter pylori* es un factor de riesgo para encefalopatía hepática en pacientes cirróticos.
2. La frecuencia de infección por *Helicobacter pylori* en pacientes cirróticos con encefalopatía hepática fue de 65,8%
3. La frecuencia de infección por *Helicobacter pylori* en pacientes cirróticos sin encefalopatía hepática fue de 18,4%.
4. Con el análisis multivariado se identificó que la variable infección del tracto urinario es estadísticamente significativa en el desarrollo de encefalopatía hepática.

VI. RECOMENDACIONES

1. Realizar un estudio con mayor muestra poblacional, multicéntrico, prospectivo sobre la infección por *Helicobacter pylori* en pacientes cirróticos con encefalopatía hepática, con el fin de confirmar nuestros resultados, además de evaluar el tiempo de exposición a la infección y la aparición de encefalopatía hepática.
2. Se debería llevar a cabo investigaciones relacionadas con la erradicación de *Helicobacter pylori* y la presencia de encefalopatía hepática en pacientes cirróticos.
3. Al verificar esta asociación, se deberían plantear políticas de prevención en todos los servicios de gastroenterología de nuestro medio, con el fin de un diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno.
4. Plantear estudios en relación a la infección del tracto urinario respecto a la encefalopatía hepática debido a la alta frecuencia de esta infección que encontramos en este grupo de pacientes.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Swaminathan M, Ellul MA, Cross TJ. Hepatic encephalopathy: current challenges and future prospects. *Hepat Med.* 2018; 10:1–11.
2. American Association for the Study of Liver Diseases, European Association for the Study of the Liver. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol.* 2014;61(3):642–659.
3. Waluga M, Kukla M, Żorniak M, Bacik A, Kotulski R. From the stomach to other organs: *Helicobacter pylori* and the liver. *World J Hepatol* 2015; 7(18): 2136-2146.
4. Castillo O, Flores C. Mortalidad por enfermedades digestivas no neoplásicas en la población adulta del Perú, 2010 – 2015. *An Fac med.* 2019;80(1):39-44.
5. Souto P, Marcotegui A, Orbea L, Skerl J, Perazzo J. Hepatic encephalopathy: Ever closer to its big bang. *World Journal of Gastroenterology.* 2016;22(42):9251.
6. Elwir S, Rahimi R. Hepatic Encephalopathy: An Update on the Pathophysiology and Therapeutic Options. *Journal of Clinical and Translational Hepatology.* 2017, 5. 1-10.
7. Butterworth R. Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis: Pathology and Pathophysiology. *Drugs.* 2019;79(1):17-21.
8. González J, Higuera M, Moreno R, Torre A. Fisiopatología y opciones de tratamiento a futuro en la encefalopatía hepática. *Revista de Gastroenterología de México.* 2019;84(2):195-203.
9. Da Costa D, Defilippi C. *Helicobacter pylori*: qué debemos saber en el año 2018. Revisión de la evidencia y nuevas recomendaciones de tratamiento. *Rev Hosp Clín Univ Chile* 2019; 30: 3 – 11.
10. Pareja A, Navarrete P, Parodi J. Seroprevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en población adulta de Lima, Perú 2017. *Horizonte Médico (Lima).* 2017;17(2):55-58.
11. Bayona M, Gutiérrez A. *Helicobacter pylori*: vías de transmisión. 2017, 39 (3) :210-220.

12. Cervantes E. Diagnóstico y tratamiento de infecciones causadas por *Helicobacter pylori*. *Rev Latinoamericana de patología clínica*. 2016; 63 (4): 179-189.
13. Roque F. *Helicobacter pylori*, today a 30 year's history. *Rev. Med. Clin. Condes*. 2015; 26(5) 572-578.
14. Ražuka D, Giupponi B, Franceschi F. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases. *Helicobacter* 2018;23 (1):e12520.
15. Betancur J, Arturo B, Uribe P, Gomez C. Manifestaciones extraintestinales de la infección por *Helicobacter pylori*: un enfoque en las patologías cardiovasculares. *Archivos de Medicina*. 2017;17(2):445-457.
16. Parekh PJ, Balart LA. Ammonia and Its Role in the Pathogenesis of Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis*. 2015; 19(3):529–37.
17. Huang J, Cui J. Evaluation of *Helicobacter pylori* Infection in Patients with Chronic Hepatic Disease. *Chin Med J*. 2017;130:149-54.
18. Amodio P. Hepatic Encephalopathy. In: Lee SS, Moreau R, eds. *Cirrhosis: a practical guide to management*. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons. 2015:105-123.
19. Kountouras J, Zavos C, Polyzos S, Deretzi G. Potential impact of *Helicobacter pylori* related human β -defensin-1 on hepatic encephalopathy and neurodegeneration. *Ann Gastroenterol Hepatol*. 2016; 29(1):99.
20. Kountouras J, Polyzos S, Katsinelos P, Anastasiadis S, Tzivras D, Doulberis M. Potential Impact of *Helicobacter Pylori* on Hepatic Encephalopathy Pathophysiology. *Dig Dis Sci*. 2018; 63(4):1087-1088.
21. Garyfallia K, Giorgos B, Spyros I, Dimitris G, Dimitris K, Evanthia Z, Jiannis V, Spyridon M, Irene V, George D, Spiros D. Systemic levels of human β -defensin 1 are elevated in patients with cirrhosis. *Ann Gastroenterol*. 2016; 29, 63-70.
22. Kountouras J, Deretzi G, Gavalas E. A proposed role of human defensins in *Helicobacter pylori* related neurodegenerative disorders. *Med Hypotheses*. 2014; 82:368-373.
23. Naumovski S, Katicic M, Maricic V. *H. pylori* infection and hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: facts or fictions. *Helicobacter*. 2010;15:378–379.

24. Bang Li H, HongYu W, Guang Ye Y. Association of Helicobacter pylori infection with hepatic encephalopathy risk: A systematic review. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2013; 37(6): 619—625.
25. Wijarnpreecha K, Chesdachai S, Thongprayoon C, Jaruvongvanich V, Ungprasert P, Cheungpasitporn W. Association of Helicobacter pylori with the Risk of Hepatic Encephalopathy. *Dig Dis Sci*. 2017 ;62(12):3614-3621.
26. Yuan L, Chuah S, Yang S, Liang C, Wu C, Tai W et al. Multiple bacterial infections increase the risk of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *PLOS ONE*. 2018; 13(5):e0197127.
27. Antomás J, Huarte del Barrio S. Confidencialidad e historia clínica: Consideraciones ético-legales. *An Sist Sanit Navar*. 2011 Apr;34(1):73–82.
28. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 2013.
29. Gobierno del Perú. Decreto Legislativo 26842. Ley General de Salud. 1997 p. 27.
30. Khadka D, Shrestha A, Bassi S, Bhandari B. Hepatic Encephalopathy in Liver Cirrhosis: Precipitating factor and Outcome. *Journal of Nepalgunj Medical College*. 2019;17(1):2-4.
31. Schulz C, Schütte K, Reisener N, Voss J, Malfertheiner P. Prevalence of Helicobacter pylori Infection in Patients with Minimal Hepatic Encephalopathy. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. 2016;25(2):191-195.
32. Ruiz S, Castillo L, Malca J, Valderrama J, Aguilar G. Predictores de infección y mortalidad en pacientes con cirrosis hepática en el hospital de alta complejidad Virgen de la Puerta de Trujillo, Perú. *Rev Gastroenterol*. 2019;39(1):55-63.
33. Abdel-Razik A, Mousa N, Elhelaly R, Elzehery R, Hasan A, Abdelsalam M et al. Helicobacter pylori as an Initiating Factor of Complications in Patients With Cirrhosis: A Single-Center Observational Study. *Frontiers in Medicine*. 2020;7.

VIII. ANEXOS

ANEXO 01

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Infección *por Helicobacter pylori* como factor de riesgo para encefalopatía hepática en pacientes cirróticos del servicio de gastroenterología del Hospital Regional Docente de Trujillo

Historia Clínica N°:

Fecha:/...../..... Hora:

1.-DATOS DE LA VARIABLE INTERVINIENTES

Edad:

Sexo: Femenino () Masculino ()

Child-pug score: A () B () C ()

Etiología de cirrosis

Alcohólica ()

Esteatohepatitis no alcohólica ()

Hepatitis B ()

Hepatitis C ()

Desconocida ()

Otras ()

Hiponatremia: SI () NO ()

Hipoalbuminemia: SI () NO ()

Hiperbilirrubinemia: SI () NO ()

Infección del tracto urinario: SI () NO ()

Peritonitis bacteriana espontánea: SI () NO ()

2.-DATOS DE LA VARIABLE DEPENDIENTEE

ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA: SI () NO ()

3.-DATOS DE LA VARIABLE INDEPENDIENTE

Fecha de endoscopia y biopsia:.....

Presencia de *Helicobacter Pylori*: SI () NO ()