

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**POSGRADO DE GASTROENTEROLOGÍA Y ENDOSCOPIA**



**HELICOBACTER PYLORI COMO FACTOR DE RIESGO PARA EL  
DESARROLLO DE ENCEFALOPATÍA MÍNIMA Y MANIFIESTA EN PACIENTES  
CON CIRROSIS HEPÁTICA DEL HOSPITAL EUGENIO ESPEJO EN EL PERÍODO  
MAYO 2019- JUNIO 2022.**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA Y ENDOSCOPIA DIGESTIVA**

**AUTORAS:**

Giadira Karolina Espinosa Sánchez

Mariana Gabriela Orozco Tobar

**DIRECTOR DE TESIS:**

Dr. Wilson Enrique Carrera Estupiñán

**TUTOR METODOLÓGICO:**

Dr. Hugo Pereira Olmos

**Quito – Ecuador**

**2023**

## **DEDICATORIA**

Dedico el resultado de mi trabajo a Dios que me ha dado la fortaleza de vencer cada obstáculo durante este camino y me ha dado la sabiduría de ser mejor persona y especialista. A mis padres, Germán y Jenny que me han apoyado siempre para afrontar todas dificultades, por cada palabra de aliento, entregándome todo su amor y dedicación sin esperar nada a cambio.

A mi esposo, Jonathan que me ha impulsado cada día a cumplir todos mis objetivos, por ser mi motivación, por su paciencia y ayuda incondicional que han sido un pilar fundamental e indispensable en este logro.

Espinosa K.

Dedico este trabajo de titulación a Dios que siempre ha sido mi guía y pilar fundamental en cada paso de mi vida, ahora permitiéndome cumplir un sueño más que es el ser médico especialista en gastroenterología y endoscopia.

A mis padres Ruperto y Yolanda que siempre han sabido ser mi fortaleza, mi mayor impulso y guía para cumplir mis sueños y mis metas, porque siempre me han dado su completo apoyo para seguir adelante.

A mis hermanos Belén y Ruperto porque siempre han sabido darme una palabra de aliento en las épocas más difíciles y su apoyo en cada etapa de mi vida.

A mi novio Mateo por ser quien me impulsa a ser mejor cada día, quien me ha acompañado durante todo este proceso y me ha motivado y apoyado a cumplir mis sueños.

A mi abuelita Mariana que, a pesar de ya no estar aquí, siempre será mi mayor fortaleza para ser la mejor en cada aspecto de mi vida.

Orozco G.

## AGRADECIMIENTOS

Un agradecimiento especial a Dios por darnos fortaleza y permitirnos alcanzar una meta más en nuestra vida profesional.

A nuestras familias por ser un apoyo y fortaleza en aquellos momentos de dificultad, por ser las principales promotoras de nuestros sueños, por confiar y creer en nuestras capacidades, por los consejos, valores y principios que nos han inculcado.

A la PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR por darnos la oportunidad de cumplir este gran sueño.

Agradecidas infinitamente con nuestros tutores de tesis Dr. Enrique Carrera, Dr. Hugo Pereira y Dra. Wendy Calderón, que han sido un ejemplo grande de profesionalidad y calidad humana, por todas las enseñanzas que hemos adquirido durante nuestro posgrado, por guiarnos con su paciencia y rectitud como docentes.

A mi amiga y compañera de tesis con quien hemos compartido risas y llanto durante este proceso, pero al final nuestro más grande sueño compartido se ha cristalizado.

Espinosa y Orozco.

## TABLA DE CONTENIDO

<i>DEDICATORIA</i>	<i>i</i>
<i>AGRADECIMIENTOS</i>	<i>iii</i>
<i>TABLA DE CONTENIDO</i>	<i>iv</i>
<i>ÍNDICE DE ILUSTRACIONES</i>	<i>vi</i>
<i>ÍNDICE DE TABLAS</i>	<i>vii</i>
<i>GLOSARIO DE TÉRMINOS</i>	<i>viii</i>
<i>RESUMEN</i>	<i>ix</i>
<i>ABSTRACT</i>	<i>x</i>
<b><i>CAPÍTULO I</i></b>	<b><i>11</i></b>
1.1 INTRODUCCIÓN	11
1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
1.3 JUSTIFICACIÓN	15
<b><i>CAPÍTULO II</i></b>	<b><i>17</i></b>
2. MARCO TEÓRICO	17
2.1 EPIDEMIOLOGÍA	19
2.2 FISIOPATOLOGÍA	20
2.3 HELICOBACTER COMO CAUSA DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA	22
2.4 HELICOBACTER PYLORI COMO FACTOR DE RIESGO PARA CIRROSIS	23
2.5 COMPLICACIONES DE PACIENTES CIRROTICOS INFECTADOS CON HELICOBACTER PYLORI	24
<b><i>CAPÍTULO III</i></b>	<b><i>26</i></b>
3. METODOLOGÍA	26
3.1 OBJETIVOS	26
3.1.1 OBJETIVO GENERAL	26
3.1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	26
3.1.3 HIPÓTESIS	26
3.2 TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO	27
3.3 POBLACIÓN	27
3.4 MUESTRA	27
3.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	27
3.5.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	27
3.5.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	27
3.6 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCION DE LA INFORMACIÓN	28
3.7 INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	30
3.8 ANÁLISIS DE DATOS	31
3.9 ASPECTOS BIOÉTICOS	32
<b><i>CAPÍTULO IV</i></b>	<b><i>35</i></b>
4. RESULTADOS	35
<b><i>CAPÍTULO V</i></b>	<b><i>50</i></b>
5. DISCUSIÓN	50
6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	54
6.1 CONCLUSIONES	54

6.2 RECOMENDACIONES _____	55
<b><i>CAPÍTULO VII</i></b> _____	<b>56</b>
7. REFERENCIAS CITADAS _____	56
8. ANEXOS. _____	<b>62</b>
ANEXO 1. PERSONAL DE LA INVESTIGACIÓN _____	62
ANEXO 2. LISTA DE INSTITUCIONES PARTICIPANTES EN LA INVESTIGACIÓN _	63
ANEXO 3. CUADRO DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES _____	64

## ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

<i>Ilustración 1. Relación entre la edad y el desarrollo de Encefalopatía Hepática, en pacientes cirróticos con Helicobacter pylori, Hospital Eugenio Espejo en el período mayo 2019- junio 2022.</i>	46
---	----

---

## ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1. Relación de características sociodemográficas y clínicas con cirrosis hepática en el Hospital Eugenio Espejo en el período mayo 2019- junio 2022</i>	35
<i>Tabla 2. Relación entre infección por Helicobacter pylori con escala CHILD PUGH y MELD, de pacientes con cirrosis hepática del Hospital Eugenio Espejo en el período mayo 2019- junio 2022.</i>	37
<i>Tabla 3. Relación entre infección por Helicobacter pylori con encefalopatía mínima, de pacientes con cirrosis hepática del Hospital Eugenio Espejo en el período mayo 2019- junio 2022.</i>	38
<i>Tabla 4. Relación entre infección por Helicobacter pylori con encefalopatía manifiesta, de pacientes con cirrosis hepática del Hospital Eugenio Espejo en el período mayo 2019- junio 2022.</i>	39
<i>Tabla 5. Hemorragia digestiva alta en pacientes cirróticos con Helicobacter pylori, Hospital Eugenio Espejo en el período mayo 2019- junio 2022.</i>	40
<i>Tabla 6. Infecciones en pacientes cirróticos con Helicobacter pylori, Hospital Eugenio Espejo en el período mayo 2019- junio 2022.</i>	41
<i>Tabla 7. Desequilibrio hidroelectrolítico en pacientes cirróticos con Helicobacter pylori, Hospital Eugenio Espejo en el período mayo 2019- junio 2022.</i>	42
<i>Tabla 8. Hepatocarcinoma en pacientes cirróticos con Helicobacter pylori, Hospital Eugenio Espejo en el período mayo 2019- junio 2022.</i>	43
<i>Tabla 9. Constipación en pacientes cirróticos con Helicobacter pylori, Hospital Eugenio Espejo en el período mayo 2019- junio 2022.</i>	44
<i>Tabla 10. Falla renal en pacientes cirróticos con Helicobacter pylori, Hospital Eugenio Espejo en el período mayo 2019- junio 2022.</i>	45
<i>Tabla 11. Factores de riesgo para el desarrollo de Encefalopatía Hepática, Hospital Eugenio Espejo en el período mayo 2019- junio 2022.</i>	47
<i>Tabla 12. Resumen de los factores asociados al desarrollo de Encefalopatía Hepática, Hospital Eugenio Espejo en el período mayo 2019- junio 2022.</i>	49

## GLOSARIO DE TÉRMINOS

**CIOMS:** Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas

**EH:** encefalopatía hepática

**EHM:** encefalopatía hepática mínima

**GABA:** ácido gamma-aminobutírico

**INEC:** Instituto Nacional de Estadísticas y Censo del Ecuador

**ICAM-1:** molécula de adhesión intercelular-1

**MALT:** linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**SIBO:** sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado en la

**VCAM-1:** molécula de adhesión de células vasculares-1

## RESUMEN

**Introducción:** Se ha sugerido que *Helicobacter pylori* contribuye a la hiperamonemia en la cirrosis y con ello a la Encefalopatía Hepática, y la erradicación de la bacteria disminuye la concentración de amoníaco en sangre en estos pacientes.

**Objetivo:** Describir al *Helicobacter pylori* como factor de riesgo para el desarrollo de encefalopatía mínima y manifiesta, y otras complicaciones en pacientes con cirrosis hepática.

**Metodología:** Estudio de casos y controles, en pacientes atendidos en el Hospital Eugenio Espejo, con diagnóstico de cirrosis hepática en el período mayo 2019- junio 2022. El grupo de casos estuvo conformado por pacientes cirróticos con encefalopatía hepática y el grupo control pacientes cirróticos sin encefalopatía hepática. La muestra fue de 82 casos y 163 controles. Se procedió a aplicar estadística inferencial, usando chi cuadrado para la relación entre variables categóricas, significancia estadística p menor a 0,05.

**Resultados:** La encefalopatía hepática se presenta con mayor frecuencia en el sexo femenino con un 51,5%, principalmente en mayores a 50 años, con instrucción primaria; siendo la etiología más frecuente de tipo alcohólica. Según nuestro estudio se determinó que los pacientes infectados por *Helicobacter pylori*, tienen un aumento de posibilidad de desarrollar encefalopatía mínima en 7.3 veces y en la manifiesta en 4.4 veces, más que los no infectados. Se confirma la hipótesis de que la infección por *Helicobacter pylori* es un factor de riesgo para el desarrollo de encefalopatía hepática en pacientes cirróticos.

**Conclusión:** La infección por *Helicobacter Pylori* es un factor de riesgo para el desarrollo de Encefalopatía Hepática y se asocia a varias complicaciones principalmente la hemorragia digestiva alta no variceal y el hepatocarcinoma.

**Palabras clave:** Cirrosis hepática, encefalopatía hepática, *Helicobacter Pylori*

## ABSTRACT

**Introduction:** it has been suggested that *Helicobacter pylori* contributes to hyperammonemia in cirrhosis and with it to Hepatic Encephalopathy, and the eradication of the bacteria decreases the concentration of ammonia in blood in these patients.

**Objective:** To describe *Helicobacter pylori* as a risk factor for the development of minimal and overt encephalopathy, and other complications in patients with liver cirrhosis.

**Methodology:** case-control study, in patients treated at the Eugenio Espejo Hospital, with a diagnosis of liver cirrhosis in the period May 2019- June 2022. The case group consisted of cirrhotic patients with hepatic encephalopathy and the control group cirrhotic patients without hepatic encephalopathy. The sample was 82 cases and 163 controls. Inferential statistics were applied, using chi-square for the relationship between categorical variables, statistical significance p less than 0.05.

**Results:** hepatic encephalopathy occurs more frequently in the female sex with 51.5%, mainly in those over 50 years of age, with primary education; being the most frequent etiology of alcoholic type. According to our study, it was determined that patients infected with *Helicobacter pylori* have a 7.3-fold increase in the possibility of developing minimal hepatic encephalopathy and 4.4 times the manifest one, more than uninfected patients. The hypothesis that *Helicobacter pylori* infection is a risk factor for the development of hepatic encephalopathy in cirrhotic patients is confirmed.

**Conclusion:** *Helicobacter Pylori* infection is a risk factor for the development of Hepatic Encephalopathy and is associated with various complications, mainly non-variceal upper gastrointestinal bleeding and hepatocellular carcinoma.

**Keywords:** Liver cirrhosis, hepatic encephalopathy, *Helicobacter pylori*.

## CAPÍTULO I

### 1.1 INTRODUCCIÓN

La infección por *Helicobacter pylori* es muy común en países de bajos recursos, donde la mayoría de las infecciones ocurren en niños menores de 10 años y más del 80% de las infecciones en adultos ocurren antes de los 50 años. (Torres et. al., 1998) La incidencia de infección por *Helicobacter pylori* fue similar en hombres y mujeres, y la incidencia es del 73,2% entre los 14 y los 30 años, del 71,5% entre los 31 y los 45 años, del 68,6% entre los 46 años y 60, y el 70,4% entre 61 y 88 años. (Uyanikoglu et al., 2012)

En un estudio realizado en Quito, Ecuador, en dos hospitales públicos de especialidades (Hospital Especialidades Eugenio Espejo, Hospital de las Fuerzas Armadas N° 1) en pacientes adultos se aisló *Helicobacter pylori* en 42.4%. (Reyes et al., 2017)

En otro estudio realizado en 2012 en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, la prevalencia de *Helicobacter pylori* en pacientes sintomáticos atendidos en videoendoscopia del servicio de gastroenterología entre diciembre de 2011 y enero de 2012 fue del 61,3%. La frecuencia de este microorganismo en los pacientes que acudieron a endoscopia digestiva alta varía según el género. En este caso, las mujeres prevalecieron frente a los hombres con un porcentaje del 65.8% versus 57.1%. No hubo una diferencia significativa, ni un OR que sugiera tendencia de infección de *Helicobacter pylori* respecto al sexo. (González & Sánchez, 2012)

La Cirrosis Hepática es una enfermedad crónica en el mundo y su prevalencia es variable de un país a otro dependiente de su causa etiológica. En el Ecuador tiene una prevalencia del 7 al 10%, siendo la causa alcohólica más frecuente en un 28%. Según datos del Instituto Nacional de Estadísticas y Censo del Ecuador (INEC) del 2016, esta patología se encuentra en el séptimo lugar como causa de mortalidad, con un total de 2.323 pacientes

fallecidos por cirrosis hepática; siendo un 3.79% del sexo masculino y 3.03% del femenino. (INEC, 2016)

La encefalopatía hepática (EH) es una alteración habitual de la cirrosis hepática. Aunque la patogénesis no está clara, el amoníaco es uno de los factores clave involucrados. Se ha sugerido que *Helicobacter pylori* contribuye a la hiperamonemia en la cirrosis, y la erradicación de la bacteria disminuye la concentración de amoníaco en sangre en estos pacientes. La producción de amoníaco en el estómago por la ureasa de esta bacteria parece ser inadecuada para afectar clínicamente la eliminación de amoníaco en la mayoría de los pacientes cirróticos. (Zullo et al., 2003)

El posible papel de *Helicobacter pylori* en la patogenia de la encefalopatía hepática requiere mayor investigación, cabe señalar que hasta la fecha no se han realizado estudios sobre este tema en el Ecuador.

## 1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Consideramos que es importante plantearnos la interrogante, *Helicobacter pylori* constituye un factor de riesgo para el desarrollo de encefalopatía hepática en pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática?

Gubbins et al., menciona la hipótesis de que la infección por esta bacteria juega un papel patogénico en el desarrollo de encefalopatía hepática. Dasani et al., evidenciaron la presencia de *Helicobacter pylori* con mayor frecuencia en aquellos pacientes que presentaban encefalopatía hepática en comparación con los que no la presentaban (67 % frente a 33 %,  $P = 0,004$ ). Sin embargo, datos contradictorios están disponibles en la literatura. (Chen et al., 2008)

Varios estudios han demostrado que los niveles de amoníaco no difieren significativamente entre pacientes cirróticos con y sin infección, lo que sugiere que, aunque su presencia es capaz de generar amoníaco en el estómago, la cantidad parece ser demasiado pequeña para afectar su concentración sérica en pacientes con cirrosis. Su contribución al desarrollo de la encefalopatía hepática depende de varios factores, como el número de bacterias y su distribución en el estómago, el pH gástrico, la permeabilidad de la membrana gástrica, la insuficiencia hepática y la circulación de la vena porta. (Chen et al., 2008)

La actividad de la ureasa producida por *Helicobacter pylori* hace que este microorganismo sea capaz de desdoblar la urea presente en la cavidad gástrica para producir amonio. Este ion se considera un posible factor etiológico en el desarrollo de la encefalopatía hepática; sin embargo, los trabajos publicados son pocos. (Zullo et al., 2003)

En el grupo de pacientes con enfermedad hepática crónica sin encefalopatía, se encontró que los niveles séricos de amoníaco eran más altos en pacientes portadores de la bacteria que

en pacientes sin enfermedad. (Zullo et al., 2003). Quero et al (1995) demostraron que su concentración disminuyó después de que se registró la erradicación de la bacteria.

Finalmente, Ito et al. (1995) publicaron 2 casos de infección por *Helicobacter pylori* en pacientes con encefalopatía hepática crónica, después del tratamiento de erradicación, la concentración de amonio disminuyó y la encefalopatía no volvió a presentarse.

### 1.3 JUSTIFICACIÓN

Los datos muestran que la prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* es significativamente mayor en pacientes diagnosticados con cirrosis que en sujetos sanos. (Feng et al., 2014)

El diagnóstico de *Helicobacter pylori* se realiza a través de un procedimiento llamado biopsia, la cual consiste en extraer una muestra de la capa de revestimiento del estómago, al realizar una endoscopia digestiva alta, la misma que se realiza con mayor frecuencia en sospechas de úlceras o cáncer, al presentar hemorragias digestivas. Otro método de detección confiable es el de antígeno en heces, el cual se utiliza con mayor frecuencia, ya que la histología tiene una sensibilidad y especificidad para el diagnóstico del 95% y el 98%, respectivamente; muy similar para el antígeno en heces, la sensibilidad es del 94% y la especificidad del 97% (Gisbert, Morena & Abaira, 2004).

Numerosos estudios han demostrado que la infección por *Helicobacter pylori* está directamente relacionada con la patogenia de la úlcera péptica en pacientes cirróticos, datos que son atribuidos a la existencia de niveles incrementados de gastrina e histamina, así como presencia de estos microorganismos en la mucosa gástrica de aproximadamente el 50% de estos pacientes. En aquellos portadores de la infección se interrumpe el mecanismo de retroalimentación de la gastrina y además, se producen proteasas y ureasas que alteran la barrera mucosa y citotoxicidad directa frente a la célula epitelial gástrica superficial. Como otros factores determinantes para la presencia de úlcera péptica en estos pacientes se describe que pueden tener aumento de reflujo duodeno-gástrico y vaciamiento gástrico alterado de los sólidos. Igualmente, en pacientes con cirrosis avanzada e hipertensión portal, la saturación de la mucosa gástrica y duodenal se reduce y las concentraciones de prostaglandinas están disminuidas. (Lehnert & Herfarth, 1993)

El *Helicobacter pylori* puede estar involucrado en el deterioro neurológico persistente posterior a un episodio de encefalopatía hepática al promover la liberación de sustancias proinflamatorias y vasoactivas involucradas, además puede ingresar al cerebro a través de la vía oral-nasal-olfatoria o a través de monocitos circulantes infectados debido a una autofagia defectuosa al alterar la barrera hematoencefálica; de igual manera provocan la agregación de plaquetas y leucocitos, produciendo metabolitos reactivos del oxígeno e inclusive influyen en el proceso apoptótico, siendo una forma importante de muerte celular llevando a la neurodegeneración. (Kountouras et al., 2018)

El *Helicobacter pylori* en pacientes cirróticos parece ser un denominador frecuente relacionado con caídas, fracturas y accidentes de tránsito relacionadas con deterioro cognitivo. (Kountouras et al., 2018). En vista de los datos establecidos en la bibliografía, podemos considerar que la terapia de erradicación de los pacientes cirróticos *Helicobacter pylori* positivos podrían tener un resultado provechoso sobre la encefalopatía hepática. (Kountouras et al., 2017)

Nuestro principal propósito es evaluar al *Helicobacter pylori* como factor de riesgo para el desarrollo de encefalopatía hepática en pacientes con diagnóstico de cirrosis de cualquier etiología, especialmente por el proceso fisiopatológico progresivo que ocasiona deterioro cognitivo, que inicialmente podría presentarse como una encefalopatía hepática mínima, hasta grados severos posteriormente y con ello, reforzar la idea de la falta de una guía de manejo para su erradicación. Es necesario indicar que el método de detección considerado en nuestro estudio será el antígeno de *Helicobacter pylori* en heces, por la limitación de toma de biopsias en pacientes cirróticos por trombocitopenia y prolongación de tiempos de coagulación característicos de esta patología, además, por su muy buena sensibilidad y especificidad reportadas en la literatura.

## CAPÍTULO II

### 2. MARCO TEÓRICO

La cirrosis hepática es una enfermedad crónica difusa e irreversible del hígado, caracterizada por la presencia de fibrosis y formación de nódulos de regeneración que conducen a una alteración de la arquitectura vascular, incrementando la presión portal y constituyendo el estadio final de todas las enfermedades hepáticas crónicas progresivas. (Lyles, Elliott & Rockey, 2014)

Los pacientes con cirrosis hepática tienen un mayor riesgo de infecciones bacterianas las mismas que podrían desencadenar encefalopatía que es una complicación común en la enfermedad hepática avanzada, asociándose con una mayor morbilidad y mortalidad, así como con una utilización significativa de los recursos de atención médica, por lo que sería fundamental identificar los factores de riesgo de esta, para implementar medidas preventivas y evitar sus complicaciones.

La encefalopatía hepática se define como una disfunción cerebral metabólica y potencialmente reversible, causada por insuficiencia hepática y/o derivación porto-sistémica secundaria a hipertensión portal; que se manifiesta con anormalidades neurológicas y psiquiátricas: cognitivas, de comportamiento, personalidad y motoras, provocadas por diversas sustancias incapaces de ser depuradas por el hígado, que atraviesan la barrera hemato-encefálica y por mecanismos de neuro-inhibición o neuro-estimulación que provocan grados diversos de manifestaciones clínicas que varían desde formas inaparentes hasta el coma. (Flamm, Yang, Singh & Falck-Ytter, 2017)

La encefalopatía hepática es un trastorno neuropsiquiátrico reversible y se considera que los niveles séricos elevados de amoníaco son la causa fisiopatológica subyacente y, en general,

se cree que se debe principalmente a la microbiota intestinal, aunque los mecanismos exactos de sus efectos neurotóxicos aún están bajo investigación. (Yuan et al., 2018)

La encefalopatía hepática puede ser precipitada por varios factores como hemorragia gastrointestinal, sepsis, azotemia, fármacos (p. ej., sedantes, diuréticos), desequilibrio electrolítico y estreñimiento.

*Helicobacter pylori* es una bacteria gramnegativa no invasiva reconocida como patógena de enfermedades gastrointestinales superiores, como gastritis aguda y crónica, desarrollo de linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT) y presencia de úlceras gastroduodenales. Estas bacterias en el estómago hidrolizan la urea y la convierten en amoníaco, que puede absorberse rápidamente y aumenta los niveles de amoníaco en la sangre, sin embargo, los niveles de amoníaco no están asociados con la gravedad de la encefalopatía hepática (EH). La administración de esta terapia bactericida en pacientes con aislamientos positivos para esta bacteria podría reducir los niveles de amoníaco y, por lo tanto, reducir el riesgo de desarrollar encefalopatía. (Schultz, Schütte & Malfertheiner, 2014)

Otra complicación que se debe recalcar ante la presencia de infección por *Helicobacter pylori* es el desarrollo de sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado (SIBO) y su factor contributivo para la presencia de encefalopatía hepática mínima (EMH) considerando que un número importante de pacientes con cirrosis avanzada la sobrellevan, constituye la etapa más temprana en el espectro de la encefalopatía y conociendo que no tiene manifestaciones clínicas obvias, caracterizándose por deterioro neurocognitivo en la atención, la vigilancia y la función integradora. (Abid et al., 2020)

SIBO se describe como una proliferación de la población bacteriana en el intestino delgado, particularmente en el intestino distal. La cirrosis hepática se asocia con motilidad intestinal reducida y secreción de ácido gástrico disminuida en el estómago, lo que resulta en

enteropatía gástrica. Ambos factores pueden predisponer al desarrollo de SIBO de esta manera facilitar la translocación de bacterias o componentes bacterianos (antígenos) a través de la barrera intestinal, con consecuencias nocivas, una de las cuales podría ser la encefalopatía hepática. (Abid et al., 2020)

La gastropatía portal es un proceso inflamatorio crónico que se presenta con mayor prevalencia. La infección por *Helicobacter pylori* en pacientes con diagnóstico de cirrosis puede tener un efecto positivo en la exacerbación del proceso inflamatorio en el estómago, lo que puede conducir directa o indirectamente a un deterioro de la función hepática. (Ghosh & Jesudian, 2019)

Después de revisar varios estudios que analizan los efectos de la infección por *Helicobacter pylori* en pacientes cirróticos, se determinó que este factor se encontró en el 46,9% de los pacientes. Los niveles de amoníaco en pacientes infectados fueron significativamente más altos que en aquellos sin patología. La prevalencia de este microorganismo en pacientes sin varices fue significativamente menor que en pacientes con varices (14% vs 60%;  $p < 0,001$ ). (Pogorzelska et al., 2017)

## **2.1 EPIDEMIOLOGÍA**

La infección por *Helicobacter pylori* es común en todo el mundo y se sabe que está asociada con gastritis crónica y el desarrollo de úlceras pépticas y cáncer gástrico, especialmente en países en desarrollo, donde la educación socioeconómica es baja y la prevalencia es alta (Ren et al., 2022). Al ser un problema de salud pública es importante conocer la cantidad de portadores para mejorar su detección.

La tasa de prevalencia es distinta de acuerdo con la zona geográfica. En una revisión sistemática que involucró 410879 pacientes provenientes de 73 países, la prevalencia global fue

de 44.3%, encontrado una tasa más elevada con un porcentaje del 9.3% en países dentro de América Latina y Caribe, datos de menor prevalencia se encontraron en el norte de América, lugar en el que la tasa promedio fue del 25.8%, (Zamani et al., 2018).

Un estudio para determinar la prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en poblaciones de América Latina y el Caribe mostró una prevalencia de infección de 57,7%, con la mayor prevalencia encontrada en adultos con 69,26%, y en niños y adolescentes con 48,36%. (Curado et al., 2019).

Otro estudio en el que se analiza la infección por *Helicobacter pylori* de forma global, reporta que las regiones con mayor prevalencia fueron África con un 70,1 %, América del Sur de 69,4 % y Asia occidental de 66,6 %, mientras que aquellas con prevalencia más baja fueron Oceanía (24,4 %), Europa occidental (34,3 %) y América del Norte (37,1 %). (Hooi et al., 2017)

Al establecer diferencias por zona geográfica, género, nivel socioeconómico y grupo etario, se reportó que el país con la tasa prevalente más alta fue Nigeria con un 89.7% y el de menor prevalencia fue Yemen en un 8.9%. En los países en desarrollo la infección por el agente *Helicobacter pylori* fue prevalente con un porcentaje del 50.8% frente a 34.7% en lugares desarrollados. En cuanto género hay un predominio por el sexo masculino con una tasa de 46.3% frente a 42.7% para las mujeres y en general los adultos tienen tasas de infección más altas en comparación con los niños (48.6% frente a 32.6%), (Zamani et al., 2018).

## **2.2 FISIOPATOLOGÍA**

La encefalopatía hepática es un síndrome neurológico con manifestaciones neuropsiquiátricas inespecíficas, su prevalencia evidente o sintomática al momento del diagnóstico de la cirrosis es variable, desde un 10 a 50% de los pacientes dependiendo de la etiología y severidad de la enfermedad de base. De la misma forma, el riesgo de desarrollo de

un primer episodio de EH sintomática se encuentra alrededor del 5 – 25 % dentro de los 5 años posteriores al diagnóstico de cirrosis, y la tasa de recaída al año posterior al primer episodio bordea el 40%. La EH mínima o encubierta ocurre en 20-80% de los pacientes con cirrosis. Hasta un 50% de los pacientes con EH encubierta desarrollaran EH evidente dentro de un período de 30 meses. Su presencia condiciona un mal pronóstico en el tiempo de vida del paciente ya que la supervivencia de los pacientes es de 43% al año y 23% a los 3 años (Agusti et al., 2016), además, predispone al deterioro de su calidad de vida, debido al acúmulo de sustancias neurotóxicas en el tejido cerebral, secundario a insuficiencia hepatocelular (Ren et al., 2022).

En relación con la fisiopatología de la encefalopatía hepática, se encuentran varios mecanismos implicados, como son los efectos de toxinas sobre el cerebro, falla energética, estado proinflamatorio, exceso de GABA. El amoníaco es la principal sustancia tóxica que se acumula por falta de eliminación hepática (conversión a urea) y su producción por las bacterias intestinales productoras de ureasa. Los niveles elevados de amonio superan la capacidad de los astrocitos para la detoxificación mediante síntesis de glutamina, con posterior acumulación de lactato e incremento de la permeabilidad por estrés oxidativo que conlleva al desarrollo de edema cerebral potencialmente letal (Butterworth, 2019; González-Regueiro et al., 2019; Hadjihambi et al., 2018).

Los mecanismos proinflamatorios resultan en la liberación de citocinas como factor de necrosis tumoral alfa, interleucinas 1 y 6 que estimulan a las células de la microglía para incrementar el transporte de amoníaco a nivel celular. El amoníaco inhibe las vías metabólicas destinadas a cubrir las necesidades energéticas cerebrales, se ha visto disminución del flujo sanguíneo en zonas selectivas en probable relación a la disminución del metabolismo energético. Finalmente se ha demostrado incremento del receptor GABA con incremento de la neuro-inhibición por este transmisor. (Butterworth, 2019)

Dentro de los factores precipitantes de episodios de encefalopatía hepática se encuentran principalmente infecciones de foco pulmonar y urinario, además se menciona hemorragia gastrointestinal, exceso en el uso de diuréticos, deshidratación, desequilibrio hidroelectrolítico, estreñimiento y fármacos. (Weissenborn, 2019)

### **2.3 HELICOBACTER COMO CAUSA DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA**

Existen estudios en los que se ha detectado la presencia de infección por *Helicobacter pylori* en pacientes con deterioro cognitivo y enfermedad de Alzheimer sugiriendo que su erradicación puede tener un impacto positivo en la calidad de vida del paciente, ya se han publicado estudios que indican la relación entre *Helicobacter pylori* y encefalopatía hepática y en ciertos casos la presencia de patología hepática crónica en modelos animales. (Abid et al., 2020)

Un estudio encontró una alta incidencia de encefalopatía hepática en pacientes con infección por *Helicobacter pylori* en comparación con sujetos no infectados (58,5 % frente a 30,6 %), y la incidencia de encefalopatía hepática cayó al 34,1 % después del tratamiento de erradicación. También se detectó en pacientes cirróticos con encefalopatía hepática (74,4%) y encefalopatía subclínica (69,1%) niveles elevados de amonio en comparación con el grupo sin encefalopatía ( $94,5 \pm 75,6 \mu\text{mol/l}$  versus  $47,3 \pm 33,5 \mu\text{mol/L}$ ), por lo que algunos estudios lo identificaron como factor de riesgo de encefalopatía hepática (Chen et al., 2008; Feng et al., 2014; Wijarnpreecha et al., 2017).

El mecanismo etiológico propuesto es la producción de grandes cantidades de enzima ureasa altamente activa por parte de la bacteria la cual puede convertir la urea en amoníaco,

ocasionando todos los efectos de esta sustancia a nivel neurológico alterando la neurotransmisión y, por lo tanto, la consciencia y el comportamiento. (Rekha et al., 2007)

Se cree que el *Helicobacter pylori* genera la liberación de sustancias proinflamatorias (TNF-alfa, VacA) y vasoactivas; puede acceder por vía oral, nasal y olfatoria a través de monocitos infectados irrumpiendo en la barrera hematoencefálica, induce agregación plaquetaria y activación leucocitaria con entrada de células T- CD4 y CD8 autoreactivas, lo que lleva a la producción de especies reactivas de oxígeno y a la neurodegeneración influyendo de forma importante en el proceso apoptótico celular tanto en la encefalopatía hepática como en el desarrollo de cirrosis. (Abid et al., 2020; Kountouras et al., 2018)

#### **2.4 HELICOBACTER PYLORI COMO FACTOR DE RIESGO PARA CIRROSIS**

La cirrosis, que se considera la última etapa del desarrollo de la fibrosis hepática, tiene muchos factores concomitantes. Se cree que la infección por *Helicobacter pylori* es un factor que contribuye, ya que su agresividad provoca fibrosis. Se ha encontrado material de ADN de *Helicobacter pylori* en muestras de tejido hepático de pacientes con enfermedad hepática, lo que demuestra el vínculo entre la aparición de cirrosis, carcinoma hepatocelular y esta bacteria. (Okushin et al., 2018; Zahmatkesh et al., 2022)

A inicios de 1998 se reportan los primeros estudios que muestran la relación entre el *Helicobacter pylori* y las enfermedades hepáticas. En las muestras encontradas las bacterias detectadas no tienen el gen cagA por lo que se consideró que existen especies distintas en el hígado. Existe sospecha de que esta bacteria alcanza el tejido hepático a través de la circulación portal a través del duodeno, factores como el ambiente alcalino del hígado puede permitirle

infectar el conducto biliar e hígado por largo periodos. (Pogorzelska et al., 2017; Popescu, Andronescu & Babes, 2018; Rybicka et al., 2010).

La prevalencia de *Helicobacter pylori* es mayor en pacientes con hepatitis B y C lo que ha sugerido una asociación, se ha informado que el factor de virulencia (antígeno del gen A asociado a la citotoxina (CagA)), puede alterar el microbiota intestinal, induciendo proliferación celular y los fenotipos inmunitarios, lo que puede influir en la progresión a fibrosis en un hígado graso no alcohólico. (Huang & Cui, 2017; Okushin et al., 2018)

La infección por *Helicobacter pylori* condiciona producción de varias interleucinas como son IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, TNF- $\alpha$  e interferón- $\beta$ , que a su vez condicionan a otras vías de señalización. Induce expresión de VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial) promoviendo la angiogénesis, también aumenta secreción de moléculas de adhesión como E - selectina, molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) y molécula de adhesión de células vasculares-1 (VCAM-1) que potencia la respuesta de los neutrófilos sobre el endotelio, lo que podría conducir a la progresión de la cirrosis, también activa vías oncogénicas dependientes de factores de crecimiento que podrían inducir el desarrollo de carcinoma hepatocelular. (Abdel-Razik et al., 2020)

## **2.5 COMPLICACIONES DE PACIENTES CIRROTICOS INFECTADOS CON *HELICOBACTER PYLORI***

La relación del *Helicobacter pylori* en pacientes cirróticos y sus complicaciones, así como también los mecanismos que se encuentran implicados, constituyen un panorama poco claro, si bien existen estudios que muestra asociaciones, muchas teorías han sido propuestas o probadas en modelos animales, la cirrosis puede generar varices esofágicas, gastropatía portal, úlcera péptica asociadas o no a la infección. (Alarfaj et al., 2022)

En un estudio de 956.020 pacientes con cirrosis, un análisis de regresión mostró que la prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* del 2,2 % en aquellos con úlceras pépticas era significativa (Yang et al., 2021).

Otro estudio al determinar la frecuencia de *Helicobacter pylori* en pacientes cirróticos con gastropatía por hipertensión portal, encontró que el 19,5 % de los pacientes fueron positivos. Aquellos con enfermedad severa, determinada por la puntuación Child Pugh y MELD, presentaron el patógeno en un 100% de los casos, demostrando que esta infección está en relación con la gravedad del cuadro probablemente secundario a que incrementa la respuesta inflamatoria con la producción de citoquinas proinflamatorias. (Alarfaj et al., 2022)

Finalmente un estudio de cohorte prospectivo de un solo centro de 558 pacientes cirróticos seguidos durante un año, destinado a evaluar al *Helicobacter pylori* como factor predisponente de complicaciones en estos pacientes, encontró que hubo incremento significativo de leucocitos, plaquetas, transaminasas, tiempo de protrombina, creatinina, interleucinas, puntuación de Child Pugh y ascitis en pacientes infectados, además hubo incremento significativo de la incidencia de varices esofágicas, gástricas, gastropatía portal, carcinoma hepatocelular, peritonitis bacteriana espontánea, encefalopatía hepática, trombosis portal y síndrome hepatorenal todos con una  $p < 0,005$ . Al realizar análisis de regresión los investigadores determinaron que la presencia de *Helicobacter pylori* es un agente causal independiente para generar trombosis portal y hepatocarcinoma. (Abdel-Razik et al., 2020)

## **CAPÍTULO III**

### **3. METODOLOGÍA**

#### **3.1 OBJETIVOS**

##### **3.1.1 OBJETIVO GENERAL**

- Describir al *Helicobacter pylori* como factor de riesgo para el desarrollo de encefalopatía mínima y manifiesta, y otras complicaciones en pacientes con cirrosis hepática.

##### **3.1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Describir las características demográficas de los pacientes con cirrosis hepática con y sin encefalopatía hepática.
- Determinar si la infección por *Helicobacter pylori* se relaciona con los scores pronósticos (CHILD PUGH Y MELD) en pacientes cirróticos.
- Identificar el grado de encefalopatía hepática mediante la escala de West Haven que presentan los pacientes cirróticos con *Helicobacter pylori*
- Describir otras complicaciones clínicas evidenciadas en pacientes cirróticos con *Helicobacter pylori*
- Medir la recurrencia de episodios de encefalopatía hepática en pacientes cirróticos infectados con *Helicobacter pylori*

##### **3.1.3 HIPÓTESIS**

*Helicobacter pylori* es un factor de riesgo para el desarrollo de encefalopatía hepática en pacientes cirróticos.

### **3.2 TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO**

Estudio observacional retrospectivo de casos y controles.

### **3.3 POBLACIÓN**

Todos los pacientes con cirrosis hepática y que presentaron encefalopatía mínima y manifiesta.

### **3.4 MUESTRA**

El grupo de casos fueron conformados por pacientes cirróticos con encefalopatía hepática y el grupo control pacientes cirróticos sin encefalopatía hepática. Con un nivel de confianza del 95%, un poder del 80%, OR: 2, se realiza el cálculo de muestra para un estudio de casos y controles con un estimado de 82 casos y 163 controles.

### **3.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN**

#### **3.5.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- **Caso:** Se incluyeron pacientes cirróticos con encefalopatía hepática mínima y manifiesta, mayores de 18 años, de ambos géneros.
- **Control:** Se incluyeron pacientes cirróticos sin encefalopatía hepática, mayores de 18 años, de ambos géneros.

#### **3.5.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Se excluyó a pacientes con encefalopatía hepática por shunts portosistemicos y falla hepática aguda
- No se tomará en cuenta historia clínicas que no tengan la información completa o necesaria para el estudio.

### **OPERACIONALIZACION DE VARIABLES**

Para la realización del estudio se determinó como variable independiente a la infección por *Helicobacter pylori*, como variable dependiente la encefalopatía hepática, etiología de la encefalopatía, de igual manera las variables sociodemográficas como edad, sexo, nivel de

instrucción, portador de Diabetes Mellitus tipo 2, etiología de la cirrosis con sus correspondientes scores de severidad (CHILD PUGH Score y MELD).

Ver cuadro de operacionalización de variables.

### **3.6 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCION DE LA INFORMACIÓN**

Para el procedimiento de obtención de información, bajo un protocolo de pseudoanonimización establecido, en el que intervendrá el departamento de estadística del hospital Eugenio Espejo, se nos generará los datos necesarios para la presente investigación, es preciso comentar que, el investigador no manipulará ni de manera física ni electrónica los registros clínicos de los pacientes.

#### **PROTOCOLO DE PSEUDOANONIMIZACIÓN**

##### **1. Definición del equipo de trabajo:**

- Responsable de la fuente de los datos inicial: Se encuentra a cargo del Ing. Christian Ramírez, Jefe del departamento de estadística del Hospital Eugenio Espejo.
- Responsable de protección de datos: para la protección de los datos se encuentra designado el Ing. Xavier Durán, que labora en el sector de archivos clínicos.
- Responsable de la información personal pseudoanonimizada: en cuanto al manejo de la información pseudoanonimizada, el Ing. Xavier Durán, del área de estadística de la institución estará a cargo.
- Equipo de evaluación de riesgos: Dra. Viviana Salazar, jefe de docencia e investigación de la institución.
- Equipo de seguridad de la información y proceso de pseudoanonimización: Dr. Jorge Vélez, jefe de docencia e investigación de la institución.

Luego, de asegurar el proceso de pseudoanonimización, la información se facilitará a las investigadoras, MD. Giadira Karolina Espinosa Sánchez, MD. Mariana Gabriela Orozco Tobar.

## 2. **Objetivos de la información pseudoanonimizada**

- Proveer los datos desagregados para ser utilizados, sin generar conflictos con los titulares de los datos para cumplir con el objetivo general del estudio que es: “*Helicobacter pylori* como factor de riesgo para el desarrollo de encefalopatía mínima y manifiesta en pacientes con cirrosis hepática del hospital eugenio espejo en el período mayo 2019- junio 2022.”, cabe mencionar que los datos serán de divulgación pública al ser parte del repositorio digital de la biblioteca de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

## 3. **Pre-pseudoanonimización**

- Las variables directas a ser eliminadas de la base de datos son: cédula de identidad, número de historia clínica, nombres y apellidos, fecha de nacimiento, lugar de residencia, estado civil.

## 4. **Pseudononimización**

- Se utiliza la técnica sin perturbación, de supresión local.

- Se renombra el archivo Excel de los datos con una codificación numérica

- Se otorga a la investigadora en archivo digital cifrado con clave que únicamente el responsable de información personal pseudoanonimizada lo conoce, para evitar alteración voluntaria o involuntaria en los datos obtenidos.

## 5. **Control**

- El responsable de protección de los datos, solicitará cada mes la base de datos en la que se estará trabajando para determinar riesgo de Re identificación en la misma. Además, el tiempo de almacenamiento de los datos será determinado por el cronograma del presente estudio.

- Una vez terminada la investigación, el responsable de la fuente inicial de los datos solicitará de vuelta el documento de base de datos cifrado.

### 6. Manejo de sesgos

Se describen los posibles sesgos en el presente estudio y su control:

Tipo de sesgo	Descripción	Manejo
Selección	Valores faltantes al momento del ingreso de la información	Para manejar los valores faltantes, de inicio, se detalla en los criterios de exclusión que toda aquella historia clínica que no contenga la información o variables requeridas, no formarán parte del estudio, aplicado para casos como para los controles.
Confusión	Condiciones que puedan modificar la relación de manera positiva o negativa la relación entre la presencia de <i>Helicobacter Pylori</i> y encefalopatía.	Se excluirán a pacientes con encefalopatía hepática por shunts portosistemicos y falla hepática aguda.
Información	Incluir pacientes con condiciones similares a encefalopatía hepática, o variables incorrectamente incluidas.	Se detallan claramente los criterios de inclusión para cada grupo, además, es preciso comentar que todos los pacientes que tengan el diagnóstico confirmado tanto de encefalopatía hepática como de infección por <i>Helicobacter pylori</i> , mediante exámenes complementarios. Evitando así que pacientes con sospechas o presunciones diagnósticas, sean incluidos en el estudio.

### 3.7 INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se elaboró un formulario que recolectó todas las variables planteadas, además, dentro del mismo se incluyeron la escala de West Haven para determinar el grado de encefalopatía hepática, para establecer la gravedad de la enfermedad cirrótica se incluyó también a la escala de CHILD-PUGH y MELD.

### **3.8 ANÁLISIS DE DATOS**

Se registraron todos los datos obtenidos en una tabla matemática de Microsoft Office Excel 2016 que se muestra en el Anexo 2, se analizarán estadísticamente los datos en el programa estadístico IBM SPSS Statistics 20.0

Para el análisis de las variables, cuantitativas se evaluará la media, mediana, moda, desviación estándar y rango. De las variables cualitativas se estudiará las frecuencias absolutas y relativas. En el análisis multivariado se compararán las variables mediante la regresión logística, para analizar otros factores relacionados con el desarrollo de encefalopatía hepática, para cual diseñaremos tabulaciones cruzadas, de manera que las categorías de una variable se cruzan con las categorías de una segunda variable estableciendo así las tablas de contingencia. Se obtendrán las medidas de asociación o efecto, que cuantifique la presencia y la magnitud de la asociación entre el factor de riesgo y el evento resultante, utilizando la prueba del chi cuadrado y medida de asociación odds ratio, acompañado de su intervalo de confianza al 95%, para detectar asociación significativa entre las variables. El estudio se realizará con un nivel de confianza del 95% y los valores se considerarán estadísticamente significativos si el valor de  $p$  es  $< 0.05$  en la prueba chi 2.

En nuestro estudio no se solicitó, ni manipuló muestra biológica. Únicamente se analizaron los resultados de las pruebas solicitadas de pacientes hospitalizados y de consulta externa.

### 3.9 ASPECTOS BIOÉTICOS

Se recolectó información de historias clínicas sin intervención, toda la información se manejó solamente con fines de investigación, y cada participante fue incluido en el proyecto de forma anónima (Ver protocolo de pseudoanonimización). No se realizó intervención diagnóstica ni terapéutica que implique alterar la evolución de los pacientes.

Las autoras no presentan conflictos de interés con ninguna persona ni institución. (ver Anexo. Carta de declaratoria de conflictos de interés)

Según las Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos Elaboradas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS), en su pauta número 10, sobre las Modificaciones y dispensas del consentimiento informado, indica que se puede realizar solicitud del mismo siempre y cuando se cumplan con los siguientes supuestos: a) no sería factible o viable sin dicha exención, b) tiene un valor social importante y c) entraña apenas riesgos mínimos para los participantes. Por lo que se ha realizado la solicitud correspondiente (Ver Anexo: Solicitud de dispensa del consentimiento informado; además se informa que:

- La revisión de los reportes clínicos en el presente estudio tiene netamente un fin de investigación biomédica, la misma que se ha justificado debidamente al inicio del proyecto.
- El responsable de la base de datos pseudoanonimizada es el departamento de estadística del Hospital Eugenio Espejo, en donde se controla y custodia dicha información.
- El estudio está sujeto a revisión por parte del comité de bioética de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, además para garantizar el respaldo del paciente se emite una carta de dispensación del consentimiento informado, en el que se detalla la confiabilidad de los

datos y el respeto de los principios de bioética: beneficencia, no maleficencia, justicia y autonomía; siendo utilizada la información únicamente para fines investigativos y sujeta de verificación por parte de ambas instituciones.

- Se recalca en la ausencia de riesgos para los participantes, y en el resguardo de la información obtenida mediante las codificaciones respectivas.

- El financiamiento de la presente investigación lo cubren en su totalidad las autoras principales, se expresa además que no hay conflictos de interés con ninguna persona ni entidad.

**Propósito:** el interés de este proyecto es netamente académico y científico. La investigación que se propone se enmarca en los preceptos contenidos en la Declaración de Helsinki.

**Riesgos, Costos y Beneficios:** La concepción metodológica de este estudio no contempla riesgos físicos o psicológicos para los participantes del estudio, pues, la información se recolectará de las historias clínicas. Sin embargo, hay un riesgo potencial para la confidencialidad de la información; este riesgo será mitigado a través de la pseudoanonimización de la información en los formularios de recolección, bases de datos y productos derivados; y, la aplicación de procesos estrictos de custodia de la información.

No se ha contemplado ningún tipo de beneficio económico o de otra clase para participantes y partes interesadas. Los costos de este proyecto serán financiados íntegramente por las investigadoras.

**Grupos y personas vulnerables:** El proyecto actualmente presentado no implica riesgo alguno para grupos o personas vulnerables, por lo que, no se establecerán medidas de mitigación de riesgos potenciales.

Privacidad y confidencialidad: La confidencialidad de la información está asegurada desde el momento de la recolección de datos hasta su procesamiento, mediante la pseudoanonimización de la información y una custodia con comprobaciones de accesos establecidas por el investigador, lo cual, impide toda forma de fuga de datos u otros eventos no deseados. Este estudio será sometido a revisión por parte del Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos de la PUCE.

Consideraciones de género: los criterios de selección tanto de inclusión como de exclusión serán aplicados de igual manera para pacientes de cualquier género, sin discriminación, además de procesar sus resultados y analizarlos, sin ningún tipo de injerencia.

## CAPÍTULO IV

### 4. RESULTADOS

Se recolectó información de las historias clínicas de pacientes con cirrosis hepática, 88 fueron clasificados como casos y 172 como controles, de esta manera se cumplió con el 100% de la muestra planificada. El promedio de edad en los casos fue de 59,6 años, y de los controles fue de 63,4 años.

**Tabla 1. Relación de características sociodemográficas y clínicas con cirrosis hepática en el Hospital Eugenio Espejo en el período mayo 2019- junio 2022**

Variable		Encefalopatía hepática		n=260 (%)	OR	IC 95%	Valor p
		Si (caso)	No (control)				
		n:88 (%)	n:172 (%)				
Sexo	Masculino	41 (46,6)	85 (49,4)	126 (48,5)	0,8	0,5-0,4	0,6
	Femenino	47 (53,4)	87 (50,6)	134 (51,5)			
Grupos de edad	50 años o menos	22 (25)	27 (15,7)	49 (18,8)	1,7	0,9-3,3	0,07
	Mayor a 50 años	66 (75)	145 (84,3)	211 (81,2)			
Instrucción	Básica primaria	57 (64,8)	118 (68,6)	175 (67,3)	0,8	0,4-1,4	0,53
	Secundaria superior	31 (35,2)	54 (31,4)	85 (32,7)			
Etiología de la cirrosis	Criptogénica Si	28 (31,8)	55 (32,0)	83 (31,9)	0,9	0,5-1,7	0,9
	Criptogénica No	60 (68,2)	117 (68,0)	177 (68,1)			
	Alcohólica Si	29 (33,0)	45 (26,2)	74 (28,5)	1,3	0,7-2,4	0,25
	Alcohólica No	59 (67,0)	127 (73,8)	186 (71,5)			
	Viral Si	4 (4,5)	8 (4,7)	12 (4,6)	0,9	0,2-3,3	0,96
	Viral No	84 (95,5)	164 (95,3)	248 (95,4)			
	Metabólica Si	19 (21,6)	40 (23,3)	59 (22,7)	0,9	0,4-1,6	0,76
	Metabólica No	69 (78,4)	132 (76,7)	201 (77,3)			
	Autoinmune Si	8 (9,1)	18 (10,5)	26 (10)	0,8	0,3-2,0	0,72
	Autoinmune No	80 (90,9)	154 (89,5)	234 (90)			

**Elaboración:** Espinosa G, Orozco M, 2022.

**Fuente:** Base de datos Hospital Eugenio Espejo.

La tabla 1 demuestra que los pacientes que tuvieron encefalopatía hepática, en general, pertenecieron al sexo femenino (51,5%), el grupo de edad mayor a 50 años fue el más frecuente (81,2%) con una edad media de 62,1 años, y en general tuvieron una instrucción primaria (67,3%), La etiología más frecuente en los pacientes cirróticos con y sin encefalopatía hepática fue la criptogénica (31.9%), sin embargo, en los pacientes que presentaron encefalopatía hepática la etiología alcohólica fue la más frecuente (33%), cabe mencionar que ninguna variable de las mencionadas se relacionó con el tener o no Encefalopatía Hepática.

**Tabla 2. Relación entre infección por *Helicobacter pylori* con escala CHILD PUGH y MELD, de pacientes con cirrosis hepática del Hospital Eugenio Espejo en el período mayo 2019- junio 2022.**

Variable			Infección por <i>Helicobacter pylori</i>		n=260 (%)	OR	IC 95%	Valor p
			Si	No				
			n:134(%)	n:126 (%)				
CHILD PUGH*	A	Si	19 (14,2)	20 (15,9)	39 (15,0)	0,8	0,4-1,7	0,70
		No	15 (85,8)	106 (84,1)	221 (85,0)			
	B	Si	61 (45,5)	52 (41,3)	113 (43,5)	1,1	0,7-1,9	0,40
		No	73 (54,5)	74 (58,7)	147 (56,5)			
	C	Si	54 (40,3)	54 (42,9)	108 (41,5)	0,9	0,5-1,4	0,67
		No	80 (59,7)	72 (57,1)	152 (58,5)			
MELD**	Media ± DE	2,5 ± 0,8	2,4 ± 0,9	2,5 ± 0,9			0,73	

\*Estadístico: chi cuadrado. \*\*Estadístico: t student.

**Elaboración:** Espinosa G, Orozco M, 2022.

**Fuente:** Base de datos Hospital Eugenio Espejo.

En la tabla 2, se puede aclarar que no existe relación estadísticamente significativa entre la escala de CHILD PUGH en sus diferentes categorías y score de MELD (p: 0,73), con la infección por *Helicobacter pylori*.

**Tabla 3. Relación entre infección por *Helicobacter pylori* con encefalopatía mínima, de pacientes con cirrosis hepática del Hospital Eugenio Espejo en el período mayo 2019-junio 2022.**

Infección <i>Helicobacter pylori</i>	Encefalopatía hepática		n:211 (%)	OR	IC 95%	Valor p
	Minima	Normal				
	n:39 (%)	n:172 (%)				
Positivo	32 (82,1)	66 (38,4)	98 (46,4)	7,3	3,0-17,5	0,0001*
Negativo	7 (17,8)	106 (61,6)	113 (53,6)			

\*Estadísticamente significativo:  $p < 0,05$  (chi cuadrado)

**Elaboración:** Espinosa G, Orozco M, 2022.

**Fuente:** Base de datos Hospital Eugenio Espejo.

En la tabla 3, se puede evidenciar que, en los pacientes que presentaron Encefalopatía mínima tuvieron más casos de infección por *Helicobacter pylori*, sin embargo, en los que no presentaron, existió mayor frecuencia de casos negativos, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p:0,0001$ ), aumentando las posibilidades de desarrollar encefalopatía hepática en 7,3 veces.

**Tabla 4. Relación entre infección por *Helicobacter pylori* con encefalopatía manifiesta, de pacientes con cirrosis hepática del Hospital Eugenio Espejo en el período mayo 2019- junio 2022.**

Infección <i>Helicobacter pylori</i>	Encefalopatía hepática		n:211 (%)	OR	IC 95%	Valor p
	Manifiesta	Normal				
	n:49 (%)	n:172 (%)				
Positivo	36 (73,5)	66 (38,4)	102 (46,2)	4,4	2,1-8,9	0,0001*
Negativo	13 (26,5)	106 (61,6)	119 (53,8)			

\*Estadísticamente significativo:  $p < 0,05$  (chi cuadrado)

**Elaboración:** Espinosa G, Orozco M, 2022.

**Fuente:** Base de datos Hospital Eugenio Espejo.

En la tabla 4, se puede evidenciar que, en los pacientes que desarrollaron Encefalopatía manifiesta presentaron más casos de infección por *Helicobacter pylori*, sin embargo, en los que no presentaron, existió mayor frecuencia de casos negativos, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p:0,0001$ ), aumentando las posibilidades de desarrollar encefalopatía hepática en 4,4 veces.

**Tabla 5. Hemorragia digestiva alta en pacientes cirróticos con *Helicobacter pylori*, Hospital Eugenio Espejo en el período mayo 2019- junio 2022.**

Infección <i>Helicobacter pylori</i>	Hemorragia digestiva alta		n:67 (%)	OR	IC 95%	Valor p
	No variceal	Variceal				
	n:22 (%)	n:45 (%)				
Positivo	11 (50)	6 (13,3)	17 (25,4)	6,5	1,9-21,5	0,001*
Negativo	11 (50)	39 (86,7)	50 (74,6)			

\*Estadísticamente significativo:  $p < 0,05$  (chi cuadrado). IC: Intervalo de confianza 95%

**Elaboración:** Espinosa G, Orozco M, 2022.

**Fuente:** Base de datos Hospital Eugenio Espejo.

En la tabla 5, podemos determinar que, la infección por *Helicobacter pylori* se asoció a presentar como complicación a la Hemorragia Digestiva Alta de tipo no variceal, dicha asociación fue estadísticamente significativa ( $p:0,001$ ), aumentando en 6,5 las probabilidades de presentar dicho evento.

**Tabla 6. Infecciones en pacientes cirróticos con *Helicobacter pylori*, Hospital Eugenio Espejo en el período mayo 2019- junio 2022.**

Infección	Infección por <i>Helicobacter pylori</i>		n (%)	OR	IC 95%	Valor p
	Si	No				
	n (%)	n (%)				
IVU**	14 (12,7)	16 (16,0)	30 (14,2)	0,7	0,3-1,6	0,49
Ninguna	96 (87,2)	84 (84,0)	180 (85,7)			
PBE*	8 (7,6)	11 (11,5)	20 (10,0)	0,6	0,2-1,6	0,35
Ninguna	96 (92,3)	84 (88,4)	180 (90,0)			
Neumonía	9 (8,5)	8 (8,6)	16 (8,1)	0,9	0,3-2,6	0,97
Ninguna	96 (91,4)	84 (91,3)	180 (91,8)			

\*PBE: Peritonitis Bacteriana Espontánea. \*\*IVU: Infección de Vías Urinarias.  
Estadístico: chi cuadrado.

**Elaboración:** Espinosa G, Orozco M, 2022.

**Fuente:** Base de datos Hospital Eugenio Espejo.

En la tabla 6, se puede observar que, la infección de vías urinarias fue la complicación más frecuente en los pacientes que tienen *Helicobacter pylori* con el 12.7%, sin embargo, ninguna infección se relacionó estadísticamente con dicha condición.

**Tabla 7. Desequilibrio hidroelectrolítico en pacientes cirróticos con *Helicobacter pylori*, Hospital Eugenio Espejo en el período mayo 2019- junio 2022.**

Infección <i>Helicobacter pylori</i>	Desequilibrio hidroelectrolítico		n:67 (%)	OR	IC 95%	Valor p
	Si	No				
	n:76 (%)	n:126 (%)				
Positivo	38 (50)	96 (52,2)	134 (51,5)	0,9	0,5-1,5	0,75
Negativo	38 (50)	88 (47,8)	126 (48,5)			
*Estadísticamente significativo: $p < 0,05$ (chi cuadrado). IC: Intervalo de confianza 95%						

**Elaboración:** Espinosa G, Orozco M, 2022.

**Fuente:** Base de datos Hospital Eugenio Espejo.

En la tabla 7, se aprecia la relación entre los pacientes que tienen infección por *Helicobacter pylori* y aquellos que presentaron desequilibrio hidroelectrolítico, se puede ver que no existe relación estadística entre ambas variables ( $p:0,75$ ).

**Tabla 8. Hepatocarcinoma en pacientes cirróticos con *Helicobacter pylori*, Hospital Eugenio Espejo en el período mayo 2019- junio 2022.**

Infección <i>Helicobacter pylori</i>	Hepatocarcinoma		n:260 (%)	OR	IC 95%	Valor p
	Si	No				
	n:44 (%)	n:126 (%)				
Positivo	31 (70,5)	103 (47,7)	134 (51,5)	2,6	1,2-5,2	0,006*
Negativo	13 (29,5)	113 (52,3)	126 (48,5)			

\*Estadísticamente significativo:  $p < 0,05$  (chi cuadrado). IC: Intervalo de confianza 95%

**Elaboración:** Espinosa G, Orozco M, 2022.

**Fuente:** Base de datos Hospital Eugenio Espejo.

En la tabla 8, se puede determinar que, el tener infección por *Helicobacter pylori*, se relacionó con la presencia de hepatocarcinoma como complicación, aumentando en 2,6 veces la probabilidad de padecerlo ( $p:0,006$ ).

**Tabla 9. Constipación en pacientes cirróticos con *Helicobacter pylori*, Hospital Eugenio Espejo en el período mayo 2019- junio 2022.**

Infección <i>Helicobacter pylori</i>	Constipación		n:260 (%)	OR	IC 95%	Valor p
	Si	No				
	n:22 (%)	n:238 (%)				
Positivo	13 (51,9)	121 (50,8)	134 (51,5)	1,4	0,5-3,3	0,45
Negativo	9 (40,9)	117 (49,2)	126 (48,5)			
*Estadísticamente significativo: $p < 0,05$ (chi cuadrado). IC: Intervalo de confianza 95%						

**Elaboración:** Espinosa G, Orozco M, 2022.

**Fuente:** Base de datos Hospital Eugenio Espejo.

En la tabla 9, se observa la relación entre la infección por *Helicobacter pylori* y la constipación, sin embargo, se puede ver que no hay una relación estadísticamente significativa (p:0,45).

**Tabla 10. Falla renal en pacientes cirróticos con *Helicobacter pylori*, Hospital Eugenio Espejo en el período mayo 2019- junio 2022.**

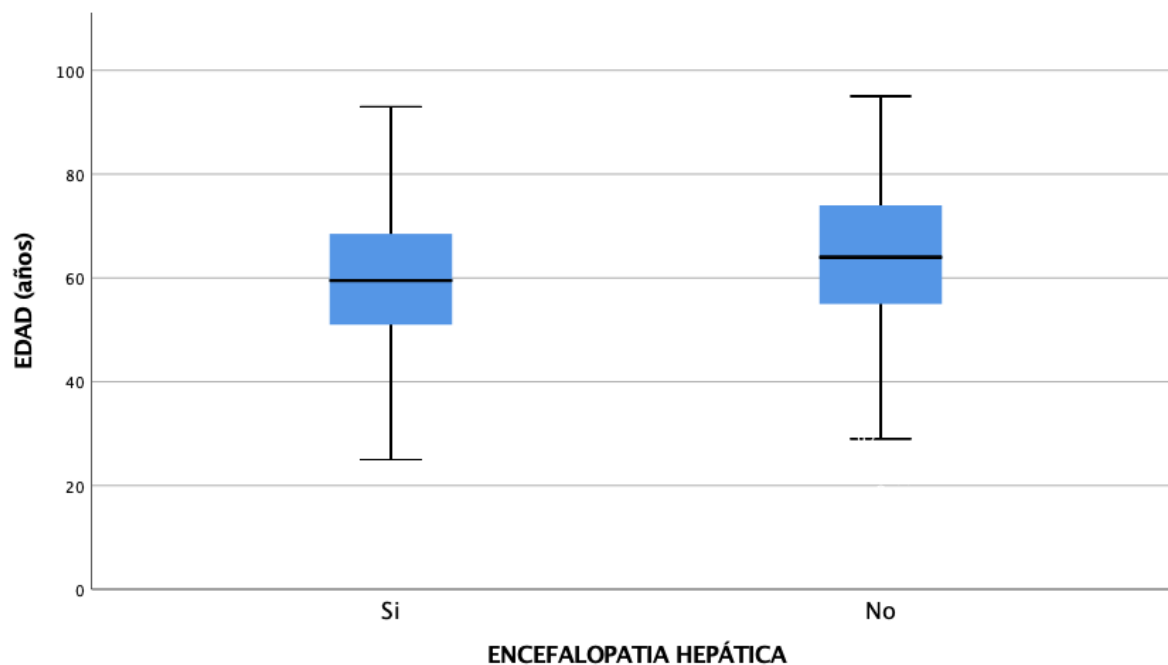
Infección <i>Helicobacter pylori</i>	Insuficiencia renal		n:260 (%)	OR	IC 95%	Valor p
	Si	No				
	n:92 (%)	n:126 (%)				
Positivo	45 (48,9)	89 (53,0)	134 (51,5)	0,8	0,5-1,4	0,53
Negativo	47 (51,1)	79 (47,0)	126 (48,5)			
*Estadísticamente significativo: $p < 0,05$ (chi cuadrado). IC: Intervalo de confianza 95%						

**Elaboración:** Espinosa G, Orozco M, 2022.

**Fuente:** Base de datos Hospital Eugenio Espejo.

En la tabla 10, se establece la relación entre la infección por *Helicobacter pylori*, con la falla renal, se puede observar que, dicha relación no fue estadísticamente significativa ( $p: 0,53$ ).

**Ilustración 1. Relación entre la edad y el desarrollo de Encefalopatía Hepática, en pacientes cirróticos con *Helicobacter pylori*, Hospital Eugenio Espejo en el período mayo 2019- junio 2022.**



**Elaboración:** Espinosa G, Orozco M, 2022.

**Fuente:** Base de datos Hospital Eugenio Espejo.

En el presente gráfico, se aprecia que, la media de edad para los pacientes que presentaron Encefalopatía Hepática es de 59,6 años, y para los que no la desarrollaron fue de 63,4 años, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p:0,04$ , t student).

**Tabla 11. Factores de riesgo para el desarrollo de Encefalopatía Hepática, Hospital Eugenio Espejo en el período mayo 2019- junio 2022.**

Variables	Valor p	OR	IC 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
Edad	0,041*	0,963	0,928	0,998
Sexo masculino	0,047*	0,453	0,208	0,99
Instrucción primaria	0,853	0,935	0,458	1,908
Score de MELD	0,839	1,049	0,662	1,661
Etiología Criptogénica	0,0001*	177188196	45874293,52	684384532
Etiología Alcohólica	0,0001*	273541228	63058702,87	1186589636
Etiología Viral	0,0001*	64255063,5	10054848,38	410619139
Etiología Metabólica	0,0001*	89982331	15940713,26	507933351
CHILD PUGH A	0,099	0,339	0,094	1,227
CHILD PUGH B	0,031*	0,383	0,16	0,917
<i>Helicobacter pylori</i> positivo	0,0001*	8,483	3,875	18,574
Hemorragia Digestiva Alta Variceal	0,446	1,498	0,53	4,23
Hemorragia Digestiva Alta No Variceal	0,017*	4,273	1,292	14,134
Infección de vías urinarias	0,594	0,726	0,223	2,361
Peritonitis Bacteriana espontánea	0,986	1,011	0,295	3,466
Neumonía	0,639	0,72	0,182	2,842
Otras infecciones	0,136	2,943	0,713	12,152
Desequilibrio hidroelectrolítico Si	0,234	0,617	0,278	1,368
Constipación Si	0,323	1,759	0,574	5,39
Hepatocarcinoma Si	0,178	1,792	0,767	4,188
Falla renal aguda Si	0,644	0,837	0,393	1,782
*Estadísticamente significativo: $p < 0,05$ (Regresión Logística Multivariada). IC: Intervalo de confianza 95%				

**Elaboración:** Espinosa G, Orozco M, 2022.

**Fuente:** Base de datos Hospital Eugenio Espejo.

En la tabla 11, se puede evidenciar que, tras el análisis de regresión logística multivariada, las variables: Etiología Criptogénica, Etiología Alcohólica, Etiología Viral, Etiología Metabólica, *Helicobacter pylori* positivo, Hemorragia Digestiva Alta No Variceal, se comportaron como factores de riesgo y se asociaron con el desarrollo de Encefalopatía

Hepática, mientras que la edad (a menor edad), el sexo masculino y la escala CHILD PUGH B, se comportaron como factores protectores y de igual manera se relacionaron con la presencia de Encefalopatía Hepática.

**Tabla 12. Resumen de los factores asociados al desarrollo de Encefalopatía Hepática, Hospital Eugenio Espejo en el período mayo 2019- junio 2022.**

Variables	Valor p	OR	IC 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
<b>Factores protectores</b>				
Edad	0,041*	0,963	0,928	0,998
Sexo masculino	0,047*	0,453	0,208	0,99
CHILD PUGH B	0,031*	0,383	0,16	0,917
<b>Factores de riesgo</b>				
Etiología Criptogénica	0,0001*	177188196	45874293,52	684384532
Etiología Alcohólica	0,0001*	273541228	63058702,87	1186589636
Etiología Viral	0,0001*	64255063,5	10054848,38	410619139
Etiología Metabólica	0,0001*	89982331	15940713,26	507933351
<i>Helicobacter pylori</i> positivo	0,0001*	8,483	3,875	18,574
Hemorragia Digestiva Alta No Variceal	0,017*	4,273	1,292	14,134
*Estadísticamente significativo: $p < 0,05$ (Regresión Logística Multivariada). IC: Intervalo de confianza 95%				

**Elaboración:** Espinosa G, Orozco M, 2022.

**Fuente:** Base de datos Hospital Eugenio Espejo.

Se resumen los factores de riesgo y protección para el desarrollo de encefalopatía hepática en pacientes con antecedentes de cirrosis.

## CAPÍTULO V

### 5. DISCUSIÓN

*Helicobacter pylori* es una enfermedad mundial, por lo que su prevalencia es alta en países en vías de desarrollo y socioeconómicamente bajos (Ren et al., 2022). La Cirrosis Hepática es una patología con frecuencia alta en el mundo; en el Ecuador se encuentra en el séptimo lugar como causa de mortalidad (INEC, 2016), conociendo que puede presentar varias complicaciones, entre ellas, la encefalopatía hepática, esta puede estar precipitada por varios factores que se encuentran ampliamente descritos en la literatura, sin embargo, en este estudio hemos querido determinar si existe una relación de causalidad con el *Helicobacter Pylori* y encefalopatía hepática.

En nuestro estudio, la muestra se caracterizó por tener más del 50% de pacientes del sexo femenino (51,5%), el grupo de edad mayor a 50 años fue el más frecuente (81,2%), en general tuvieron como nivel de instrucción primaria (67,3%). Esta conclusión es inconsistente con los resultados de una revisión bibliográfica de LanTing Yuan et al., en la cual el 76,75% de los pacientes con cirrosis con y sin encefalopatía hepática eran varones. Un estudio transversal de Khadek et al. mostró que la edad media de los pacientes con este diagnóstico era de 45,8 años y que los hombres eran los más afectados. (Sánchez, 2022)

En los pacientes que presentaron encefalopatía hepática la etiología alcohólica fue la más frecuente (33%). Datos que se asemejan a un reciente proyecto de investigación en nuestro país realizado por Guevara et al. (2021), encontró al alcoholismo crónico como la principal causa de cirrosis (68%). En otro estudio en el 2018 en el Hospital Eugenio Espejo, se demuestra como primera causa de cirrosis hepática, la alcohólica (60%). (Villalba & Benítez, 2018)

Los modelos pronósticos son útiles para la estimación de la gravedad de una enfermedad, así como para establecer la supervivencia esperada ante una situación determinada

o el riesgo ante ciertas intervenciones médicas, en pacientes con cirrosis hepática tenemos dos escalas de alta aplicabilidad, la escala CHILD PUGH y MELD, en nuestro estudio se encontró que la presencia de *Helicobacter pylori* no presenta una relación estadísticamente significativa con el incremento en la puntuación de estos scores pronósticos (p: 0,73), lo que se contrasta con un estudio prospectivo de cohorte, Abdel-Razik et al. (2020), en el que se siguieron pacientes cirróticos positivos para *Helicobacter pylori* por un período de un año, que mediante un modelo de análisis de regresión multivariado informaron que la presencia de infección se asoció de forma independiente con el aumento del puntaje CHILD PUGH y puntaje MELD (p: <0.05). Cabe recalcar que nuestro estudio fue retrospectivo, por lo que no se puede determinar si la presencia de dicho microorganismo incrementa el puntaje de las escalas mencionadas en el tiempo.

En nuestro estudio pudimos dilucidar que los pacientes que presentaron Encefalopatía mínima y manifiesta tuvieron más casos positivos de infección por *Helicobacter pylori*, siendo estas diferencias estadísticamente significativas (p:0,0001), aumentando las posibilidades de desarrollar encefalopatía hepática mínima en 7,3 veces (OR: 7,3; IC 95%: 3,0-17,5) y la manifiesta en 4,4 veces (OR: 4,4; IC 95%: 2,1-8,9). Estos datos coinciden con el estudio de Agrawal et al. (2011), en la cual la infección por *Helicobacter pylori* se encontró con mayor frecuencia en pacientes con encefalopatía hepática mínima (63%), que en aquellos que no tenían encefalopatía (37%). En el estudio de casos y controles de Sánchez (2022), se encontró que la infección por *Helicobacter pylori* es factor de riesgo para encefalopatía hepática con un OR de 8,52, correspondiente al 65.8% de estos pacientes y en los pacientes sin encefalopatía hepática un 18,4% presentó la infección por *Helicobacter pylori*. En la revisión sistemática realizada por Hu et al. (2013), en el cual se obtienen 11 estudios analizándose la asociación entre las variables antes descritas, 6 estudios encontraron asociación significativa.

Con respecto a la presentación de complicaciones en pacientes cirróticos con infección por *Helicobacter pylori*, en nuestro estudio se encontró que la más prevalente es la Hemorragia Digestiva Alta de tipo no variceal, dicha asociación fue estadísticamente significativa ( $p:0,001$ ), aumentando en 6,5 las probabilidades de presentar dicho evento. Un metanálisis realizado por Vergara, Calvet & Roqué (2002), en el que se demuestra que la prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en pacientes con úlcera péptica fue mayor que en los que no la tenían, con una razón de probabilidad combinada de 2,70 y una prevalencia con datos que varían entre el 10-49%, sugiriendo un fuerte papel patógeno de *Helicobacter pylori* con respecto a sangrado digestivo alto no variceal.

En nuestra investigación se pudo observar que la infección de vías urinarias fue la complicación más frecuente en los pacientes que tienen *Helicobacter pylori* con el 12.7%, sin embargo, sin una relación estadísticamente significativa. En cuanto a otras complicaciones en pacientes con cirrosis, no hubo asociación estadísticamente significativa entre pacientes infectados por *Helicobacter pylori* y aquellos con desequilibrio hidroelectrolítico ( $p: 0,75$ ), estreñimiento ( $p: 0,45$ ) e insuficiencia renal aguda ( $p: 0,53$ ).

En el estudio de Abdel-Razik et al. (2020), una cohorte prospectiva que buscó la relación de la infección por *Helicobacter pylori* 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, se les dio seguimiento por un año, encontrando que dichas complicaciones eran más frecuentes en el grupo infectado por la bacteria.

Se pudo constatar además en nuestro trabajo la asociación entre infección por *Helicobacter pylori* y la presencia de hepatocarcinoma como complicación, encontrando que aumenta en 2,6 veces la probabilidad de padecerlo ( $p:0,006$ ). Según Leone et al. (2003), la prevalencia de anticuerpos contra *Helicobacter pylori* fue significativamente mayor (78,2%) en los pacientes con carcinoma hepatocelular que en los controles (54%) ( $P <0,05$ ) (OR 3,02,

intervalo de confianza del 95 % [1,12–8,34]), 36 de los 46 pacientes con HCC fueron seropositivos en comparación con 25 de los 46 sujetos de control.

Estas relaciones pueden explicarse en parte por el papel de la infección por *Helicobacter pylori* en la activación de la vía oncogénica dependiente del factor de crecimiento  $\beta$ 1, que afecta el equilibrio entre la proliferación de hepatocitos y la muerte programada en modelos experimentales (Ki et al., 2010). En el estudio de Abdel-Razik et al. (2020), el análisis multivariado reveló que el óxido nítrico puede considerarse un factor de riesgo independiente para el desarrollo de hepatocarcinoma en pacientes positivos para *Helicobacter pylori*. Además, esta bacteria está asociada con la producción de VEGF, lo que puede conducir al desarrollo de esta neoplasia y trombosis venosa portal, dato que no ha sido detallado en este estudio.

Mediante el análisis de regresión logística multivariado, en nuestro estudio pudimos concluir que la infección por *Helicobacter pylori* es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de encefalopatía hepática en pacientes cirróticos (p: 0,0001), lo que sugiere hacer énfasis en la detección temprana y erradicación en estos pacientes.

## CAPÍTULO VI

### 6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

#### 6.1 CONCLUSIONES

- Se confirma la hipótesis de que la infección por *Helicobacter pylori* es un factor de riesgo para el desarrollo de encefalopatía hepática en pacientes cirróticos.
- La encefalopatía hepática se presenta con mayor frecuencia en el sexo femenino, principalmente en mayores a 50 años y con instrucción primaria en la mayoría de pacientes. La etiología más frecuente en los pacientes cirróticos con y sin encefalopatía hepática fue la criptogénica, sin embargo, en los pacientes que presentaron encefalopatía hepática predominó la alcohólica.
- La infección por *Helicobacter pylori* no tiene relación estadística con los scores pronósticos (CHILD PUGH y MELD) en pacientes cirróticos.
- Según la escala de West Haven en la encefalopatía hepática manifiesta el grado II estuvo relacionado estadísticamente significativo con la infección por *Helicobacter pylori*
- Las complicaciones asociadas a la infección por *Helicobacter pylori*, con una relación estadísticamente significativa, fueron la hemorragia digestiva alta de tipo no variceal y el hepatocarcinoma.

## 6.2 RECOMENDACIONES

- Debido a que se ha evidenciado que la infección por *Helicobacter pylori* es un factor de riesgo para encefalopatía hepática mínima y manifiesta, se recomienda que en el primer control médico del paciente cirrótico se solicite antígeno de *Helicobacter pylori* en heces.
- Al tener un antígeno de *Helicobacter pylori* en heces positivo, se debería administrar tratamiento erradicador en estos pacientes para disminuir las complicaciones descritas en este estudio.
- Se recomienda en pacientes cirróticos en quienes se ha detectado infección por *Helicobacter pylori*, complementar con el biomarcador serológico, alfafetoproteína, de acuerdo con la relación descrita con el hepatocarcinoma.
- Aun cuando se ha demostrado que la infección por *Helicobacter pylori* no se relaciona con los scores pronóstico CHILD PUGH y MELD, se deberían realizar más estudios prospectivos para valorar si los modifica.
- Se sugiere que los pacientes que tienen cirrosis hepática y encefalopatía hepática mínima demostrada a través de pruebas psicométricas deberían ser estudiados con un test de *Helicobacter pylori* en heces y administrar tratamiento.

## CAPÍTULO VII

### 7. REFERENCIAS CITADAS

Abdel-Razik, A., Mousa, N., Elhelaly, R., Elzehery, R., Hasan, A. S., Abdelsalam, M., Seif, A. S., Tawfik, A. M., El-Wakeel, N., & Eldars, W. (2020). *Helicobacter pylori* as an Initiating Factor of Complications in Patients With Cirrhosis: A Single-Center Observational Study. *Frontiers in medicine*, 7, 96. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00096>

Abid, S., Kamran, M., Abid, A., Butt, N., Awan, S., & Abbas, Z. (2020). Minimal Hepatic Encephalopathy: Effect of *H. pylori* infection and small intestinal bacterial overgrowth treatment on clinical outcomes. *Scientific Reports*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/S41598-020-67171-7>

Agusti, A., Llansola, M., Hernández-Rabaza, V., Cabrera-Pastor, A., Montoliu, C., & Felipo, V. (2016). Modulation of GABAA receptors by neurosteroids. A new concept to improve cognitive and motor alterations in hepatic encephalopathy. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 160, 88–93. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.08.020>

Alarfaj, S. J., Abdallah Mostafa, S., Abdelsalam, R. A., Negm, W. A., El-Masry, T. A., Hussein, I. A., & El Nakib, A. M. (2022). *Helicobacter pylori* Infection in Cirrhotic Patients With Portal Hypertensive Gastropathy: A New Enigma?. *Frontiers in medicine*, 9, 902255, 1-10. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.902255>

Arab, J. P., Martin-Mateos, R. M., & Shah, V. H. (2018). Gut-liver axis, cirrhosis and portal hypertension: the chicken and the egg. *Hepatology international*, 12(Suppl 1), 24–33. <https://doi.org/10.1007/s12072-017-9798-x>

Butterworth, R. F. (2019). Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis: Pathology and Pathophysiology. *Drugs*, 79(Suppl 1), 17. <https://doi.org/10.1007/S40265-018-1017-0>

Catalina-Rodríguez, M. V., Rincón-Rodríguez, D., Ripoll Noiseux, C., & Bañares-Cañizares, R. (2012). Hipertensión portal. *Medicine*, 11(11), 634–643. [https://doi.org/10.1016/s0304-5412\(12\)70360-8](https://doi.org/10.1016/s0304-5412(12)70360-8)

Chen, S. J., Wang, L. J., Zhu, Q., Cai, J. T., Chen, T., & Si, J. M. (2008). Effect of *H pylori* infection and its eradication on hyperammo-nemia and hepatic encephalopathy in cirrhotic patients. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 14(12), 1914. <https://doi.org/10.3748/WJG.14.1914>

Curado, M. P., de Oliveira, M. M., & de Araújo Fagundes, M. (2019). Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Latin America and the Caribbean populations: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiology*, 60(January), 141–148. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2019.04.003>

European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, & European Association for the Study of the Liver (2018). EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of hepatology*, 69(2), 406–460. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024>

Feng, H., Zhoua, X., & Zhang, G. (2014). Association between cirrhosis and

*Helicobacter pylori* infection: A meta-analysis. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 26(12), 1309–1319. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000220>

Flamm, S. L., Yang, Y. X., Singh, S., Falck-Ytter, Y. T., & AGA Institute Clinical Guidelines Committee (2017). American Gastroenterological Association Institute Guidelines for the Diagnosis and Management of Acute Liver Failure. *Gastroenterology*, 152(3), 644–647. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.12.026>

Ghosh, G., & Jesudian, A. B. (2019). Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients With Cirrhosis. *Journal of clinical and experimental hepatology*, 9(2), 257–267. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2018.08.006>

Gisbert, J. P., de la Morena, F., & Abaira, V. (2006). Accuracy of monoclonal stool antigen test for the diagnosis of *H. pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of gastroenterology*, 101(8), 1921–1930. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00668.x>

González, F., Sánchez, MJ. (2012). Correlación de la endoscopia digestiva alta en el diagnóstico de *H. pylori* demostrado con el estudio histopatológico en pacientes que acuden por primera vez al servicio de videoendoscopia del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo en el período de diciembre 2011 - enero 2012. *Pontificia Universidad Católica del Ecuador*. Quito-Ecuador. <http://repositorio.puce.edu.ec/handle/22000/5353>

González-Regueiro, J. A., la Tijera, M. F. H., Moreno-Alcántar, R., & Torre, A. (2019). Pathophysiology of hepatic encephalopathy and future treatment options. *Revista de Gastroenterología de México (English Edition)*, 84(2), 195–203. <https://doi.org/10.1016/J.RGMXEN.2019.05.001>

Guevara Moreira, D. N., Dominguez Vera, J. E., & Salazar Veloz, J. M. (2021). Cirrosis hepática causas y complicaciones en mayores de 40 años de edad. *RECIAMUC*, 5(1), 63-69. [https://doi.org/10.26820/reciamuc/5.\(1\).ene.2021.63-69](https://doi.org/10.26820/reciamuc/5.(1).ene.2021.63-69)

Hadjihambi, A., Arias, N., Sheikh, M., & Jalan, R. (2018). Hepatic encephalopathy: a critical current review. *Hepatology International*, 12(Suppl 1), 135. <https://doi.org/10.1007/S12072-017-9812-3>

Hooi, J. K. Y., Lai, W. Y., Ng, W. K., Suen, M. M. Y., Underwood, F. E., Tanyingoh, D., Malfertheiner, P., Graham, D. Y., Wong, V. W. S., Wu, J. C. Y., Chan, F. K. L., Sung, J. J. Y., Kaplan, G. G., & Ng, S. C. (2017). Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*, 153(2), 420–429. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.04.022>

Hu, B. L., Wang, H. Y., & Yang, G. Y. (2013). Association of *Helicobacter pylori* infection with hepatic encephalopathy risk: a systematic review. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*, 37(6), 619–625. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2013.05.004>

Huang, J., & Cui, J. (2017). Evaluation of *Helicobacter pylori* Infection in Patients with Chronic Hepatic Disease. *Chinese Medical Journal*, 130(2), 149. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.197980>

INEC (2016). Programa Nacional de Estadística. Instituto Nacional de Estadística y Censos, Quito-Ecuador.

Ito, S., Miyaji, H., Azuma, T., Li, Y., Ito, Y., Kato, T., Kohli, Y., & Kuriyama, M.

(1995). Hyperammonaemia and *Helicobacter pylori*. *Lancet (London, England)*, 346(8967), 124–125. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(95\)92147-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)92147-8)

Ki, M. R., Goo, M. J., Park, J. K., Hong, I. H., Ji, A. R., Han, S. Y., You, S. Y., Lee, E. M., Kim, A. Y., Park, S. J., Lee, H. J., Kim, S. Y., & Jeong, K. S. (2010). *Helicobacter pylori* accelerates hepatic fibrosis by sensitizing transforming growth factor- $\beta$ 1-induced inflammatory signaling. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*, 90(10), 1507–1516. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2010.109>

Kountouras, J., Deretzi, G., Gavalas, E., Zavos, C., Polyzos, S. A., Kazakos, E., Giartza-Taxidou, E., Vardaka, E., Kountouras, C., Katsinelos, P., Boziki, M., & Gioulleme, O. (2014). A proposed role of human defensins in *Helicobacter pylori*-related neurodegenerative disorders. *Medical hypotheses*, 82(3), 368–373. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2013.12.025>

Kountouras J, Deretzi G, Zavos C, Katsinelos P. *Helicobacter pylori* infection and liver cirrhosis: possible association with hepatic encephalopathy and/or post-hepatic encephalopathy cognitive impairment in patients with portal hypertension. *Ann Gastroenterol*. 2014;27(3):285.

Kountouras, J., Deretzi, G., Zavos, C., & Katsinelos, P. (2014). *Helicobacter pylori* infection and liver cirrhosis: possible association with hepatic encephalopathy and/or post-hepatic encephalopathy cognitive impairment in patients with portal hypertension. *Annals of gastroenterology*, 27(3), 285.

Kountouras, J., Polyzos, S. A., Katsinelos, P., Tzivras, D., Boziki, M., Gavalas, E., Zavos, C., Vardaka, E., Romiopoulos, I., Anastasiadis, S., Tsiaousi, E., Kountouras, C., Xiromerisiou, G., & Deretzi, G. (2017). *Helicobacter pylori* on portal hypertension-related hepatic encephalopathy. *Immunopharmacology and immunotoxicology*, 39(2), 105–106. <https://doi.org/10.1080/08923973.2017.1286503>

Kountouras, J., Zavos, C., Polyzos, S. A., Katsinelos, P., & Deretzi, G. (2015). Association between cirrhosis and *Helicobacter pylori*-related brain pathologies. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 27(2), 183. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000248>

Kountouras, J., Polyzos, S. A., Katsinelos, P., Anastasiadis, S., Tzivras, D., Doulberis, M., Venizelos, I., Vardaka, E., Kountouras, C., & Deretzi, G. (2018). Potential Impact of *Helicobacter Pylori* on Hepatic Encephalopathy Pathophysiology. *Digestive Diseases and Sciences*, 63(4), 1087–1088. <https://doi.org/10.1007/s10620-018-4911-0>

Kountouras, J., Zavos, C., Polyzos, S. A., & Deretzi, G. (2016). Potential impact of *Helicobacter pylori*-related human  $\beta$ -defensin-1 on hepatic encephalopathy and neurodegeneration. *Annals of gastroenterology*, 29(1), 99.

Lehnert, T., & Herfarth, C. (1993). Peptic ulcer surgery in patients with liver cirrhosis. *Annals of surgery*, 217(4), 338–346. <https://doi.org/10.1097/00000658-199304000-00005>

Leone, N., Pellicano, R., Brunello, F., Cutufia, M. A., Berrutti, M., Fagoonee, S., Rizzetto, M., & Ponzetto, A. (2003). *Helicobacter pylori* seroprevalence in patients with cirrhosis of the liver and hepatocellular carcinoma. *Cancer detection and prevention*, 27(6), 494–497. <https://doi.org/10.1016/j.cdp.2003.07.004>

Lyles T; Elliott A, Rockey C. (2014) A Risk Scoring System to Predict In-hospital Mortality in Patients With Cirrhosis Presenting With Upper Gastrointestinal Bleeding. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 48(8), 712-720.

Okushin, K., Tsutsumi, T., Ikeuchi, K., Kado, A., Enooku, K., Fujinaga, H., Moriya, K., Yotsuyanagi, H., & Koike, K. (2018). *Helicobacter pylori* infection and liver diseases: Epidemiology and insights into pathogenesis. *World Journal of Gastroenterology*, 24(32), 3617. <https://doi.org/10.3748/WJG.V24.I32.3617>

Pascual, S., Griñó, P., Casellas, J. A., Niveiro, M., Such, J., Palazon, J. M., Carnicer, F., & Pérez-Mateo, M. (2003). Etiología de la hemorragia digestiva alta de origen péptico: Papel de *Helicobacter pylori* y los antiinflamatorios no esteroideos. *Gastroenterología y Hepatología*, 26(10), 630-634. [https://doi.org/10.1016/S0210-5705\(03\)70422-1](https://doi.org/10.1016/S0210-5705(03)70422-1)

Pellicano R. *Helicobacter pylori* among patients with cirrhosis: incidence or prevalence?. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2017;99(11):1315.

Pogorzelska, J., Łapińska, M., Kalinowska, A., Lapiński, T. W., & Flisiak, R. (2017). *Helicobacter pylori* infection among patients with liver cirrhosis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 29(10), 1161. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000928>

Popescu, D., Andronescu, D., & Babes, P. A. (2018). The Association Between *Helicobacter Pylori* Infection and Liver and Biliary Tract Disorders. *Current Health Sciences Journal*, 44(2), 186. <https://doi.org/10.12865/CHSJ.44.02.16>

Qin, S. Y., Jiang, H. X., Ning, H. J., Nie, H. M., Tao, L., Hu, B. L., & Guo, X. Y. (2012). Effect of *Helicobacter pylori* eradication on blood ammonia levels in cirrhotic patients: a systematic review. *Hepato-gastroenterology*, 59(120), 2576–2581. <https://doi.org/10.5754/hge12270>.

Quero, J., Hartmann, J., Rooij, F., Wilson, J., Schalm, S. (1995). Hyperammonaemia and *Helicobacter pylori*. *The Lancet*, 346, 713.

Rabelo-Gonçalves E, Roesler B, Zeitune J. (2015). Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection: possible role of bacterium in liver and pancreas diseases. *World J. Hepatol.* 2015;7(30):2968–79.

Rekha, C., Srinivasa Phanidhar, M., Vidya Sagar, A., Revathi, A., & Asra, W. A. (2007). Role of *Helicobacter pylori* and hyperammonemia in subclinical hepatic encephalopathy in cirrhosis of liver. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 22(2), 136–139. <https://doi.org/10.1007/BF02913332>

Ren, S., Cai, P., Liu, Y., Wang, T., Zhang, Y., Li, Q., Gu, Y., Wei, L., Yan, C., & Jin, G. (2022). Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in China: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*, 37(3), 464–470. <https://doi.org/10.1111/jgh.15751>

Reyes J, Guzmán K, Morales E, Villacís J, Pazmiño G, Pacheco R, Escalante L. (2017). Susceptibilidad antibiótica de *Helicobacter pylori*: un estudio de prevalencia en pacientes con dispepsia en Quito, Ecuador. *Revista Colombiana de Gastroenterología*, 32 (4), 305-310. <https://doi.org/10.22516/25007440.173>

Ridola, L., Faccioli, J., Nardelli, S., Gioia, S., & Riggio, O. (2020). Hepatic

Encephalopathy: Diagnosis and Management. *Journal of Translational Internal Medicine*, 8(4), 210. <https://doi.org/10.2478/JTIM-2020-0034>

Rincón, D., & Bañares, R. (2016). Cirrosis hepática. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 12(11), 597-605. <https://doi.org/10.1016/j.med.2016.05.01>

Rybicka, M., Stalke, P., Bielawski, K. P., & Nakonieczna, J. (2010). Zakażenia bakteriami rodzaju *Helicobacter* spp. w przewlekłym uszkodzeniu wątroby. *Postępy Higieny i Medycyny Doswiadczałnej*, 64, 386–395.

Sánchez Chero, S. A. (2022). Infección por *Helicobacter pylori* como factor de riesgo para encefalopatía hepática en pacientes cirróticos. *Universidad Privada Antenor Orrego*. <https://repositorio.upao.edu.pe/handle/20.500.12759/8941>

Sathar, S. A., Kunnathuparambil, S. G., Sreesh, S., Narayanan, P., & Vinayakumar, K. R. (2014). *Helicobacter pylori* infection in patients with liver cirrhosis: prevalence and association with portal hypertensive gastropathy. *Annals of gastroenterology*, 27(1), 48–52.

Schulz, C., Schütte, K., & Malfertheiner, P. (2014). Does *H. pylori* eradication therapy benefit patients with hepatic encephalopathy?: systematic review. *Journal of clinical gastroenterology*, 48(6), 491–499. <https://doi.org/10.1097/MCG.000000000000108>

Torres J, Leal-Herrera Y, Pérez-Pérez G, et al. (1998). Un estudio seroepidemiológico comunitario de la infección por *Helicobacter pylori* en México. *The Journal of Infectious Disease*, 178 (1089).

Uyanıkoğlu A, Coskun M, Nasır D, Ucar S, Kibar Y, Tay A, Ozturk Y. (2012). Frequency of *Helicobacter pylori* in patients underwent endoscopy, 39 (2): 197-200D, doi:10.5798/diclemedj.0921.2012.02.0126

Vergara, M., Calvet, X., & Roqué, M. (2002). *Helicobacter pylori* is a risk factor for peptic ulcer disease in cirrhotic patients. A meta-analysis. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 14(7), 717–722. <https://doi.org/10.1097/00042737-200207000-00002>

Villalba, E., & Benítez, Jaime. (2018). Estudio de casos y controles, con casos incidentes, sobre la etiología y factores de riesgo desencadenantes de la bacteriemia en el Hospital General de las FF. AA. N°1 (HG-1) desde junio de 2010 a junio de 2011. *Pontificia Universidad Católica del Ecuador*. Quito-Ecuador. <http://repositorio.puce.edu.ec/handle/22000/4388>

Weissenborn, K. (2019). Hepatic Encephalopathy: Definition, Clinical Grading and Diagnostic Principles. *Drugs*, 79(Suppl 1), 5. <https://doi.org/10.1007/S40265-018-1018-Z>

Wijarnprecha, K., Chesdachai, S., Thongprayoon, C., Jaruvongvanich, V., Ungprasert, P., & Cheungpasitporn, W. (2017). Association of *Helicobacter pylori* with the Risk of Hepatic Encephalopathy. *Digestive Diseases and Sciences*, 62(12), 3614–3621. <https://doi.org/10.1007/s10620-017-4834-1>

Yang, T. J., Dhanasekar, K., Bhandari, R., Muraleedharan, D., Chirindoth, S. S., Kaur, H., Goswami, R., Maiyani, P., Desai, M., Moradiya, D. V., Devani, H., & Patel, A.

A. (2021). Association of *Helicobacter Pylori* With Development of Peptic Ulcer Disease Among Cirrhotic Patients: An Evidence From Population-Based Study. *Cureus*, *13*(11), e19315. <https://doi.org/10.7759/cureus.19315>

Yoshiji, H., Nagoshi, S., Akahane, T., Asaoka, Y., Ueno, Y., Ogawa, K., Kawaguchi, T., Kurosaki, M., Sakaida, I., Shimizu, M., Taniai, M., Terai, S., Nishikawa, H., Hiasa, Y., Hidaka, H., Miwa, H., Chayama, K., Enomoto, N., Shimosegawa, T., Takehara, T., ... Koike, K. (2021). Evidence-based clinical practice guidelines for Liver Cirrhosis 2020. *Journal of gastroenterology*, *56*(7), 593–619. <https://doi.org/10.1007/s00535-021-01788-x>

Yuan, L. T., Chuah, S. K., Yang, S. C., Liang, C. M., Wu, C. K., Tai, W. C., Hung, T. H., Nguang, S. H., Wang, J. W., Tseng, K. L., Ku, M. K., Hsu, P. I., Wu, D. C., & Hsu, C. N. (2018). Multiple bacterial infections increase the risk of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *PloS one*, *13*(5), e0197127. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197127>

Zahmatkesh, M. E., Jahanbakhsh, M., Hoseini, N., Shegefti, S., Peymani, A., Dabin, H., Samimi, R., & Bolori, S. (2022). Effects of Exosomes Derived From *Helicobacter pylori* Outer Membrane Vesicle-Infected Hepatocytes on Hepatic Stellate Cell Activation and Liver Fibrosis Induction. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *12*. <https://doi.org/10.3389/FCIMB.2022.857570>

Zamani, M., Ebrahimitabar, F., Zamani, V., Miller, W. H., Alizadeh-Navaei, R., Shokri-Shirvani, J., & Derakhshan, M. H. (2018). Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, *47*(7), 868–876. <https://doi.org/10.1111/apt.14561>

Zhang, Y., Fan, X. G., Chen, R., Xiao, Z. Q., Feng, X. P., Tian, X. F., & Chen, Z. H. (2005). Comparative proteome analysis of untreated and *Helicobacter pylori*-treated HepG2. *World journal of gastroenterology*, *11*(22), 3485–3489. <https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i22.3485>

Zhao JR, Wang JY, Li SL. (2018). *Helicobacter pylori* and hepatic encephalopathy. *Zonghua Gan Zang Bing Za Zhi*, *26*(7), 553-556. <https://doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.07.016>

Zullo, A., Hassan, C. & Morini, S. (2003). *Helicobacter pylori* infection in patients with liver cirrhosis: facts and fictions. *Digestive and Liver Disease Journal*, *35*(3), 197-205.

## 8. ANEXOS.

## ANEXO 1. PERSONAL DE LA INVESTIGACIÓN

PERSONAL DE LA INVESTIGACIÓN						
FUNCIÓN	NOMBRE COMPLETO	CÉDULA DE CIUDADANÍA/ PASAPORTE	FORMACIÓN ACADÉMICA	ENTIDAD A LA QUE PERTENECE	CORREO ELECTRÓNICO PERSONAL E INSTITUCIONAL	TELÉFONO CELULAR
Patrocinador	No Aplica					
Investigadora Principal	Giadira Karolina Espinosa Sánchez	1712218526	Médico	PUCE	gkes270990@gmail.com / gkespinosa@puce.edu.ec	0981461923
Investigadora Principal	Mariana Gabriela Orozco Tobar	1722337761	Médico	PUCE	gabrielaorozco_995@hotmail.com / mgorozco@puce.edu.ec	0984808389
Director	Wilson Enrique Carrera Estupiñán	1711898641	Médico Gastroenterólogo - Hepatólogo	PUCE HEEE	carreraestupinan.enrique@gmail.com	0979536894
Tutor metodológico	Hugo Pereira Olmos	1719843839	Médico	PUCE	hpereira@puce.edu.ec	0991787508

**ANEXO 2. LISTA DE INSTITUCIONES PARTICIPANTES EN LA INVESTIGACIÓN**

<b>Nombre de la institución</b>	<b>Pública/ Privada</b>	<b>Dirección postal</b>	<b>Persona de contacto</b>	<b>Correo electrónico persona contacto</b>	<b>Teléfono persona de contacto</b>
Hospital de Especialidades Eugenio Espejo	Pública	170403	Dra. Maribel Cruz, Directora Asistencial	shicela.cruz@hee.gob.ec	(593)2 2507927

### ANEXO 3. CUADRO DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición	Dimensión	Indicador	Escala	Tipo
<b>Edad</b>	Tiempo que ha vivido una persona contando desde su nacimiento expresada en años cumplidos	Demográfica	Historia clínica – base de datos psedoanonimizada	Numérica	Cuantitativa discreta
<b>Sexo</b>	Son las características biológicas que definen a los seres humanos como hombre o mujer.	Demográfica	Historia clínica – base de datos psedoanonimizada	1.Hombre 2.Mujer	Cualitativa nominal
<b>Nivel de Instrucción</b>	Es el grado más elevado de estudios realizados o en curso, sin tener en cuenta si se han terminado o están provisional o definitivamente incompletos.	Demográfica	Historia clínica – base de datos psedoanonimizada	1.Analfeto/a 2.Primaria 3.Secundaria 4.Educación Superior	Cualitativa nominal
<b>Etiología de la cirrosis</b>	Enfermedad crónica que produce una fibrosis del hígado, que abarca múltiples etiologías.	Clínica	Historia clínica – base de datos psedoanonimizada	1. Criptogénica 2. Alcohólica 3. Viral 4. Metabólica 5. Autoinmune	Cualitativa nominal
<b>Child-Pugh Score</b>	Sistema de estadificación para evaluar el pronóstico de la cirrosis	Pronóstica	Historia clínica – base de datos psedoanonimizada	1. A (supervivencia al 1 año 100%) 2. B (supervivencia al 1 año 80%) 3. C (supervivencia al 1 año 45%)	Cualitativa ordinal
<b>Meld Score</b>	Sistema de puntuación que determina la severidad de la cirrosis	Pronóstica	Historia clínica – base de datos psedoanonimizada	1. <9 puntos - Mortalidad a los 3 meses 1.9% 2. 10-19 puntos - Mortalidad a los 3 meses 6% 3. 20-29 puntos - Mortalidad a los 3 meses 19.6% 4. 30-39 puntos - Mortalidad a	Cuantitativa discreta

				los 3 meses 52.6%	
				5. >40 puntos - Mortalidad a los 3 meses 71.3%	
<b>Helicobacter Pylori</b>	<i>H. pylori</i> es una bacteria gram negativa no invasiva reconocida como patógena de enfermedades gastrointestinales superiores, como gastritis aguda y crónica, úlceras gastroduodenales y linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT)	Clínica	Historia clínica – base de datos psedoanonimizada	1. Positivo 2. Negativo	Cualitativa nominal
<b>Infecciones</b>	Invasión y multiplicación de agentes patógenos en los tejidos del organismo	Clínica	Historia clínica – base de datos psedoanonimizada	1. IVU 2. PBE 3. Neumonía 4. Otras 5. Ninguna	Cualitativa nominal
<b>Etiología de encefalopatía</b>	Causas directas que produjeron el cuadro de encefalopatía en pacientes con cirrosis de base.	Clínica	Historia clínica – base de datos psedoanonimizada	1-Falla hepática 2-Falla renal 3-Hemorragia digestiva alta, 4-Infecciones, 5- Desequilibrio hidroelectrolítico, 6-constipación.	Cualitativa nominal
<b>Hepatocarcinoma</b>	Es un cáncer del hígado que constituye el 80-90% de los tumores hepáticos malignos primarios.	Clínica	Historia clínica – base de datos psedoanonimizada	1. Si 2. No	Cualitativa nominal
<b>Portador de Diabetes Mellitus</b>	Trastorno metabólico caracterizado por hiperglicemia, por resistencia a la insulina	Clínica	Historia clínica – base de datos psedoanonimizada	1. Si 2. No	Cualitativa nominal
<b>Hemoglobina Glicosilada</b>	Valor de la fracción de hemoglobina que tiene glucosa adherida	Clínica	Historia clínica – base de datos psedoanonimizada	Numérica 1. 5-6% 2. 7-8% 3. 9-10%	Cualitativa ordinal

				<p>4. &gt;10%</p> <p>5. &gt;13%</p> <p>1. Riesgo bajo de complicaciones</p> <p>2. Riesgo moderado de complicaciones</p> <p>3. Riesgo alto de complicaciones</p> <p>4. Riesgo aumentado de complicaciones</p> <p>5. Riesgo crítico de complicaciones</p>	
<b>Encefalopatía hepática</b>	Síndrome neuropsiquiátrico que afecta a los pacientes con cirrosis hepática	Clínica	Historia clínica – base de datos pseudoanonimizada	<p>1. Grado 0 – Normal</p> <p>2. Grado I – Confusión leve</p> <p>3. Grado II – Letargia</p> <p>4. Grado III – Estupor</p> <p>5. Grado IV – Coma</p>	Cualitativa ordinal
<b>Categoría y subcategoría de Encefalopatía hepática</b>	Síndrome neuropsiquiátrico que afecta a los pacientes con cirrosis hepática	Clínica	Historia clínica – base de datos pseudoanonimizada	<p><b>1. Episódica</b></p> <p>a. Espontánea</p> <p>b. Precipitada</p> <p>c. Recurrente</p> <p><b>2. Persistente</b></p> <p><b>3. Mínima</b></p>	Cualitativa nominal