



## FORMACIÓN CONTINUADA

# Helicobacter pylori y patología gastroduodenal en pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis

X. Calvet, J. Almirall\* y T. López\*

\*Servicios de Gastroenterología y Nefrología. Corporació Sanitaria Parc Taulí. Sabadell.

### INTRODUCCIÓN

En 1983, Robin Warren y Barry Marshall describieron la presencia de infección por *Helicobacter pylori* (HP) en pacientes con gastritis crónica y úlcera péptica<sup>1-3</sup>. Este descubrimiento no solamente originó una revolución en el tratamiento de la enfermedad ulcerosa péptica sino que ha afectado al manejo de otras muchas patologías digestivas como el linfoma MALT, el cáncer gástrico y la dispepsia no ulcerosa<sup>4,5</sup>.

HP es un germen Gram negativo, espiral y flagelado que está especialmente adaptado para sobrevivir en la luz gástrica. La infección afecta al 50%-70% de la población mundial<sup>6,7</sup>. Su presencia se relaciona con la aparición de úlcera péptica, cáncer gástrico y linfoma MALT, aunque únicamente uno de cada 5-10 pacientes infectados presentan manifestaciones clínicas de la infección por HP<sup>8,9</sup>. La eliminación de la infección de la luz gástrica mediante el tratamiento adecuado permite la curación definitiva en los pacientes con úlcera<sup>10</sup> e induce la remisión en pacientes con linfoma MALT gástrico en estadios iniciales. Aunque su relación con el cáncer gástrico está bien demostrada<sup>11</sup>, el posible beneficio de programas de cribado y tratamiento de la infección por HP a nivel poblacional sigue siendo controvertido<sup>12-14</sup>.

La investigación sobre los aspectos epidemiológicos, patogénicos y clínicos de la infección ha generado más de 10.000 publicaciones desde el descubrimiento de la bacteria. Durante los últimos 5 años, el número de nuevas publicaciones supera las

mil por año. Los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) en diálisis no han quedado al margen de esta fiebre investigadora y desde principios de los años 90 se han publicado alrededor de unos cincuenta artículos sobre HP e IRC. La presente revisión pretende resumir el conocimiento actual sobre la patología gastroduodenal de los pacientes en diálisis y el papel de la infección por HP.

### METODOLOGÍA

Para la realización de la presente revisión se realizaron múltiples búsquedas en MEDLINE utilizando los términos [*pylori* OR *pyloridis* (all fields)] AND [hemodialysis OR haemodialysis OR dialysis OR chronic renal failure OR chronic kidney failure (all fields)]. Se revisaron los resúmenes de los títulos obtenidos en la búsqueda seleccionando aquellos que contenían información relevante. Asimismo se utilizaron los archivos particulares de los autores de la presente revisión y las referencias de los artículos o revisiones seleccionados en la búsqueda bibliográfica inicial.

### EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR HP EN PACIENTES CON IRC

Diversos estudios han evaluado la prevalencia de la infección por HP en pacientes en diálisis. Estos pacientes presentan unos niveles de urea plasmáticos y en la luz gástrica muy superiores a los de los individuos normales. Dado que HP necesita metabolizar la urea en amonio para sobrevivir en el interior de la luz gástrica, los estudios iniciales se dirigieron a evaluar si este aumento del substrato podía favorecer la colonización gástrica por HP en pacientes con IRC. En general, no se observan diferencias significativas en la prevalencia de infección por HP entre

**Correspondencia:** Dr. Jaume Almirall Daly  
Unitat de Nefrología  
Corporació Sanitaria Parc Taulí  
AC 196  
08028 Sabadell (Barcelona)

los pacientes de hemodiálisis con respecto a controles sin IRC. Las tasas de infección oscilan entre el 30 y el 65% en función de la población y la técnica utilizada<sup>15-25</sup>. Incluso, algunos estudios sugieren una prevalencia menor de infección por *HP* en pacientes en diálisis respecto de la población general. Sin embargo, es posible que la selección del grupo control pueda haber influenciado los resultados<sup>22</sup>. Así, Abu Farsakh y cols.<sup>26</sup> utilizan como controles pacientes dispépticos, los cuales presentan una alta prevalencia de infección por *HP*<sup>27</sup>.

La infección presenta un patrón similar al de la población general, así su prevalencia aumenta con la edad<sup>17, 18, 28, 29</sup>. Estudios recientes que evalúan la presencia de anticuerpos ante cepas especialmente virulentas de *HP* —aquellas que elaboran proteínas citotóxicas (Cag A) o vacuolizantes (Vac A)— observan que la prevalencia de dichas cepas es idéntica a la observada en donantes de sangre<sup>30</sup>.

#### ALTERACIONES BIOQUÍMICAS, HORMONALES Y HISTOLÓGICAS INDUCIDAS POR LA INFECCIÓN POR *HP*

Muchas de las alteraciones hormonales y bioquímicas a nivel digestivo de los pacientes en diálisis son bien conocidas y en muchos casos se describieron con independencia de la infección por *HP*. Así, los pacientes con IRC presentan una disminución de la secreción de ácido gástrico que se corrige parcialmente al iniciar el tratamiento sustitutivo renal. La hiposecreción gástrica se acompaña de niveles elevados de gastrina que podría ser atribuible tanto a un déficit del aclaramiento renal, como a una respuesta reactiva a la hiposecreción. La hipergastrinemia aparece tanto si los pacientes están infectados por *HP* como si no<sup>31-35</sup>. Sin embargo, como ocurre en los individuos sin IRC, los pacientes con IRC con infección por *HP* presentan valores de gastrina más elevados que los no infectados<sup>20, 23, 24, 36, 37</sup>. También se ha comprobado que las cifras de gastrina descienden tras la erradicación<sup>38</sup>.

Sin embargo, tanto la hipergastrinemia como los niveles elevados de Pepsinógeno I y II en pacientes con IRC probablemente tienen escasa significación clínica, ya que, como veremos más adelante, estos pacientes no parecen presentar una mayor incidencia de lesiones asociadas con la elevación de dichas hormonas, en especial de úlcera péptica<sup>39, 40</sup>.

Asimismo se ha demostrado que los pacientes en diálisis presentan niveles intragástricos de urea más elevados que los controles. En presencia de *HP* —que tiene una actividad ureasa muy marcada— las concentraciones de amonio en la luz gástrica también au-

mentan<sup>37, 41, 42</sup>. El amonio gástrico tiene múltiples efectos a nivel de la mucosa. En primer lugar, afecta la permeabilidad de la membrana celular, inhibe la proliferación de las células de la mucosa y probablemente tiene un efecto tóxico-directo<sup>43-48</sup> por lo que podría relacionarse con la aparición de lesiones de la mucosa gástrica en pacientes con IRC. Por otro lado, aunque se ha sugerido que el incremento de la concentración de amonio plasmático puede ser causa de encefalopatía hepática en pacientes con cirrosis<sup>49, 50</sup>, no parece que el incremento de la producción de amonio tenga repercusiones a nivel sistémico en pacientes con IRC sin enfermedad hepática<sup>41</sup>.

En cuanto a las alteraciones histológicas, los cambios descritos son similares a los observados en los individuos sin IRC. La infección por *HP* induce típicamente la aparición de cambios inflamatorios agudos y crónicos (con infiltrado por polimorfonucleares y linfocitos respectivamente) y aparición de folículos linfoides. La infección de larga evolución induce lesiones tales como atrofia gástrica o metaplasia intestinal en alrededor del 40% de los pacientes<sup>19, 28, 29, 39</sup>.

#### *HP* Y SÍNTOMAS DISPÉPTICOS

La existencia de gastritis y duodenitis es frecuente en los pacientes con diálisis, siendo comunes las manifestaciones dispépticas en forma de náuseas, vómitos y pirosis<sup>36, 51, 52</sup>. Distintos factores intervienen en esta sintomatología: la uremia, el stress, la medicación concomitante (Fe, quelantes del fósforo, etcétera). El progresivo incremento de los pacientes diabéticos como causa de IRC también ha contribuido, siendo bien conocida la gastroparesia del paciente diabético.

Pocos estudios han analizado la relación entre dichos síntomas y la presencia de *HP*. Ala-Kaila y cols.<sup>36</sup> describen una mayor prevalencia de síntomas dispépticos en pacientes en diálisis *HP* positivos, mientras que otros estudios no encuentran ninguna relación<sup>24, 53</sup>.

#### PAPEL DE LAS PÉRDIDAS DIGESTIVAS EN LA ANEMIA DEL PACIENTE CON IRC. RELACIÓN CON LA PRESENCIA DE LESIONES ENDOSCÓPICAS Y *HP*. RELACIÓN DE *HP* CON LA PRESENCIA DE ÚLCERA PÉPTICA

Entre los distintos factores responsables de la anemia en la IRC, una vez introducida la eritropoyetina en el manejo habitual de estos pacientes, queda el trastorno del metabolismo del Fe como uno de

los principales elementos. El estado ferropénico y/o una mala utilización de los depósitos de Fe siguen planteando problemas. Entre las distintas causas de pérdidas de Fe (coagulaciones del circuito extracorpóreo, desconexiones accidentales, etc.), las pérdidas digestivas pueden jugar un papel importante. Los estudios isotópicos mostraron que las pérdidas hemáticas en los pacientes en diálisis era notablemente superior a los valores normales, con unas pérdidas diarias medias de 6-7 ml/día, que triplican los valores normales<sup>54,55</sup>. El aumento de las pérdidas digestivas se atribuyó en parte a los trastornos de la coagulación y de la agregación plaquetar de los pacientes con IRC, así como a la necesidad de anticoagulación intermitente para la práctica de la diálisis<sup>56-58</sup>. Asimismo, algunos estudios en un número limitado de pacientes, han mostrado que la prevalencia de lesiones erosivas a nivel antral y duodenal es muy alta<sup>59</sup> relacionándose con las pérdidas hemáticas<sup>60</sup>.

Por otra parte, estudios epidemiológicos en la población general han demostrado que la infección por *HP* se ha relacionado con unos niveles inferiores de hierro y ferritina<sup>61,62</sup>. Asimismo, se ha descrito que *HP* puede ser causa de anemia crónica en niños y adolescentes<sup>63-67</sup>, así como en adultos<sup>68</sup> y en determinadas poblaciones esquimales con una susceptibilidad particular a las lesiones digestivas causadas por la infección<sup>69</sup>. La relación entre *HP* y la anemia o los depósitos bajos de hierro se ha atribuido a las pérdidas hemáticas gastrointestinales. Otro posible mecanismo de ferropenia inducida por *HP* sería la presencia de receptores para el hierro en la membrana del germen, que podrían competir con el organismo por el Fe ingerido o afectar el metabolismo o la absorción del hierro<sup>70-73</sup>.

A pesar de la creciente evidencia de que *HP* es una causa de pérdidas digestivas en la población general, el papel de *HP* en la aparición de pérdidas hemáticas crónicas en los pacientes en diálisis no ha sido convenientemente analizado. Los estudios iniciales valorando las pérdidas digestivas no evalúan la presencia de la infección<sup>54</sup>. Estudios posteriores describen una baja prevalencia de lesiones ulcerosas en pacientes en diálisis<sup>59</sup> y no encuentran relación entre la presencia de úlcera y la infección por *HP*<sup>15,26,28</sup>. En cuanto a la presencia de erosiones gástricas o duodenales, los estudios más recientes sugieren la presencia de lesiones en alrededor del 10% de los pacientes<sup>19,28</sup>, en contraste con las prevalencias mucho más altas observadas en estudios previos<sup>59</sup>. Sin embargo, en ninguno de estos estudios no se tiene en cuenta la administración de tratamiento concomitante con antiseoretos, lo que dificulta enormemente la interpretación de los resultados obtenidos.

## DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR *HP* EN PACIENTES CON IRC

Las técnicas para el diagnóstico de la infección por *HP* se han dividido clásicamente en invasivas (requieren endoscopia y biopsia) y no invasivas. Son pruebas invasivas el estudio histológico de las biopsias, el test rápido de la ureasa (que detecta la potente actividad ureasa de *Helicobacter pylori* en muestras de tejido gástrico), el estudio mediante tinción de Gram y el cultivo de la biopsia de mucosa gástrica. Son pruebas no invasivas, la serología, el test del aliento con urea marcada con C<sup>13</sup> o C<sup>14</sup> y la determinación de antígeno de *HP* en heces. De estas las que alcanzan una mayor sensibilidad y especificidad en individuos sin insuficiencia renal son la histología y el test del aliento. Dichas pruebas son altamente sensibles tanto para el diagnóstico de la infección como para la comprobación de la curación tras el tratamiento.

En la búsqueda bibliográfica se han detectado tres artículos evaluando los aspectos diagnósticos de la infección por *HP* en pacientes en diálisis<sup>74-76</sup>. El más completo de ello, publicado por Rowe y cols.<sup>76</sup>, evalúa los métodos invasivos (test rápido de la ureasa e histología) y no invasivos (test del aliento con urea marcada con C<sup>14</sup>) en un número limitado de pacientes. Tanto los métodos invasivos como los no invasivos alcanzan una rentabilidad diagnóstica similar a la obtenida en individuos sin insuficiencia renal. Por el contrario, Huenag y cols.<sup>74</sup> observan que el test del aliento es ligeramente menos sensible y menos específico en pacientes en diálisis, obteniéndose los mejores resultados si la determinación se realiza al finalizar la diálisis. Del mismo modo, Misra y cols.<sup>75</sup>, al analizar la utilidad de un test rápido de la ureasa observan una sensibilidad y especificidad claramente inferiores en pacientes en diálisis. Por otra parte, Muñoz de Bustillo y cols.<sup>77</sup> analizan la utilidad de la serología para el diagnóstico de la infección por *HP*, utilizando el test del aliento como «Gold Standard». Los autores observan una utilidad reducida de la serología con sensibilidad y especificidad alrededor del 80%, que por otra parte no difiere mucho de los valores de sensibilidad y especificidad reportados para la serología en la población general<sup>78-83</sup>.

Por último, recientemente se ha comercializado un nuevo test diagnóstico que determina la presencia de antígeno de *HP* en heces (HpSA). El test ha demostrado presentar una aceptable sensibilidad y especificidad para la detección de la infección en pacientes dispépticos<sup>84-86</sup>. No se han encontrado estudios que evalúen la utilidad de este test en los pacientes afectos de IRC.

## TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR HP

El tratamiento standard para la infección por HP en el momento actual es la denominada «terapia triple»<sup>87</sup>. Consiste en la combinación de un inhibidor de la bomba de protones (omeprazol 20 mg, lansoprazol 30 mg, pantoprazol 40 mg o rabeprazol 20 mg), claritromicina 500 mg y amoxicilina 1 g administrados cada 12 horas y durante 7 días. En alérgicos a la penicilina se recomienda sustituir la amoxicilina por metronidazol 500 mg también cada 12 horas<sup>5, 87-89</sup>.

No se ha publicado ningún artículo evaluando la utilidad de dicha pauta en pacientes en diálisis. Los tres únicos artículos publicados sobre tratamiento de la infección por HP utilizan pautas dobles asociando un antibiótico (claritromicina o amoxicilina) y un inhibidor de la bomba de protones<sup>77</sup>.

Dichas pautas en la actualidad consideradas obsoletas por su baja efectividad en nuestro medio<sup>90, 91</sup>. Un segundo estudio, realizado en Japón, analiza 14 pacientes que reciben un tratamiento que utiliza una combinación de fármacos que incluye amoxicilina 500 mg/día 3 semanas, lansoprazol 30 mg/día 2 meses y plautonol (un protector de la mucosa gástrica no comercializado en nuestro país) 80 mg/8 horas durante 6 meses consiguiendo la erradicación en 11 pacientes<sup>92</sup>. Este último fármaco es un protector de la mucosa gástrica no autorizado en nuestro medio. Dado el reducido número de pacientes y lo peculiar y prolongado de la pauta, los resultados son difícilmente aplicables. Finalmente, Suleymanlar y cols.<sup>93</sup> analizan los resultados de una terapia triple que combina omeprazol, claritromicina y amoxicilina para el tratamiento de la infección por HP en 20 pacientes en diálisis peritoneal. Los resultados obtenidos son excelentes, con una tasa de curación del 100% aunque resultan también difícilmente valorables dado que utilizan dosis inusualmente altas de claritromicina y prolongan el tratamiento durante 15 días.

## CONCLUSIONES

El conocimiento sobre el papel de la infección por HP en pacientes con insuficiencia renal crónica es limitado. La prevalencia de la infección es similar a la de la población general. La infección por HP induce incrementos de la gastrina y del pepsinógeno y la aparición de gastritis en la histología de la mucosa gástrica. Dichos cambios son similares a los observados en los individuos sin insuficiencia renal. La prevalencia de úlcera péptica en pacientes en diálisis parece igual o inferior a la de la población ge-

neral y no se ha demostrado una relación entre úlcera péptica y HP, aunque el diseño de los estudios es poco adecuado y el número de pacientes analizados insuficiente. Por otro lado la aparición de lesiones antrales o duodenitis tampoco parece claramente relacionada con la infección por HP. Es posible que los métodos que utilizan la actividad ureasa de HP para el diagnóstico de la infección tengan una sensibilidad y especificidad inferiores en los pacientes en diálisis, aunque la evidencia en este sentido es limitada. Finalmente, no hay información disponible sobre la utilidad y la seguridad de las pautas de erradicación habituales en pacientes en diálisis. Los estudios publicados sugieren que la efectividad de los tratamientos de erradicación no es inferior a la observada en los individuos sin IRC. No queda clara la posible utilidad de la erradicación en los pacientes en diálisis. Sin embargo, por analogía parece recomendable la erradicación en pacientes con úlcera péptica y especialmente en aquellos que hayan presentado complicación de su patología ulcerosa aunque la evidencia científica al respecto es prácticamente nula. La sugerencia de Muñoz de Bustillo y cols.<sup>77</sup> de que la erradicación podría prevenir la aparición de complicaciones tras el trasplante renal resulta interesante, pero no existen, de momento, datos definitivos al respecto.

Finalmente, a pesar de la clara evidencia de que la infección por HP induce pérdidas hemáticas en la población general y del interés que ha generado el metabolismo del hierro en pacientes en diálisis, no existen estudios que valoren el papel del HP en las pérdidas digestivas en los pacientes en diálisis.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Marshall BJ, Warren JR: Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1: 1311-1314, 1984.
2. Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR, Murray R, Blincow ED, Blackbourn SJ, Phillips M, Waters TE, Sanderson CR: Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*. *Lancet* 2: 1437-1442, 1988.
3. Warren JR: Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1: 1273-1275, 1983.
4. NIH Consensus Conference: *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *JAMA* 272: 65-69, 1994.
5. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: The Maastricht Consensus Report. European *Helicobacter pylori* Study Group. *Gut* 41: 8-13, 1997.
6. Calam J: Discovery and bacteriology. Chapman & Hall Medical. London 1996.
7. Taylor DN, Blaser MJ: The epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Epidemiol Rev* 13: 42-59, 1991.
8. Graham DY, Go MF: *Helicobacter pylori*, current status. *Gastroenterology* 105: 279-282, 1993.

## X. CALVET y cols.

9. Peterson WL: *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. *N Engl J Med* 324: 1043-1048, 1991.
10. Van der Hulst RW, Rauws EA, Koycu B, Keller JJ, Bruno MJ, Tijssen JG, Tytgat GN: Prevention of ulcer recurrence after eradication of *Helicobacter pylori*: a prospective long-term follow-up study. *Gastroenterology* 113: 1082-1086, 1997.
11. Huang JQ, Sridhar S, Chen Y, Hunt RH: Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 114: 1169-1179, 1998.
12. Parsonnet J, Harris RA, Hack HM, Owens DK: Modelling cost-effectiveness of *Helicobacter pylori* screening to prevent gastric cancer: a mandate for clinical trials. *Lancet* 348: 150-154, 1996.
13. Forman D: Should we go further and screen and treat? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 11 Suppl. 2: S69-S71; discussion S73, 1999.
14. Moayyedi P, Fletbower R, Brown J, Mason S, Mason J, Richards ID, Dowell AC, Axon AT: Effect of population screening and treatment for *Helicobacter pylori* on dyspepsia and quality of life in the community: a randomised controlled trial. Leeds HELP Study Group. *Lancet* 355: 1665-1669, 2000.
15. Offerhaus GJ, Kreuning J, Valentijn RM, Salvador, Pena A, Endtz PH, Van Duyn W, Lamers CB: *Campylobacter pylori*: prevalence and significance in patients with chronic renal failure. *Clin Nephrol* 32: 239-241, 1989.
16. Di Giorgio P, Rivellini G, D'Alessio L, Di Benedetto A, De Luca B: The influence of high blood levels of urea on the presence of *Campylobacter pylori* in the stomach: a clinical study. *Ital J Gastroenterol* 22: 64-65, 1990.
17. Davenport A, Schallcross TM, Crabtree JE, Davison AM, Will EJ, Heatley, RV: Prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with end-stage renal failure and renal transplant recipients. *Nephron* 59: 597-601, 1991.
18. Loffeld RJ, Peltenburg, HG, Oever H, Stobberingh E: Prevalence of *Helicobacter pylori* antibodies in patients on chronic intermittent haemodialysis. *Nephron* 59: 250-253, 1991.
19. Nieves M, Sulbaran J, Gaona C, Alvarado M, Salas Z, Serrano L: Gastroduodenitis and *Helicobacter pylori* in uremic patients. *GEN* 46: 113-120, 1992.
20. Gladziwa U, Haase G, Handt S, Riehl J, Wietholtz H, Dakshinamurthy KV, Glockner WM, Sieberth HG: Prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 8: 301-306, 1993.
21. Giachino G, Sallio-Bruno F, Chiappero F, Saltarelli M, Rosati C, Mazzucco D, Pallante C, Forneris G, Suriani R: [*Helicobacter pylori* in patients undergoing periodic hemodialysis]. *Minerva Urol Nefrol* 46: 213-215, 1994.
22. Jaspersen D, Fassbinder W, Heinkele P, Kronsbein H, Schorr W, Raschka C, Brennenstuhl M: Significantly lower prevalence of *Helicobacter pylori* in uremic patients than in patients with normal renal function. *J Gastroenterol* 30: 585-588, 1995.
23. Tokushima H: Role of *Helicobacter pylori* in gastro-duodenal mucosal lesions in patients with end-stage renal disease under dialysis treatment. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 37: 503-510, 1995.
24. Lizza F, Imeneo M, Maletta M, Mantelli I, Tancre D, Merando G, Biancone L, Pallone F: *Helicobacter pylori*-specific IgG in chronic haemodialysis patients: relationship of hypergastrinemia to positive serology. *Nephrol Dial Transplant* 11: 120-124, 1996.
25. Ozgur O, Boyacioglu S, Ozdogan M, Gur G, Telatar H, Haberal M: *Helicobacter pylori* infection in haemodialysis patients and renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 12: 289-291, 1997.
26. Abu Farsakh NA, Rowley E, Rababaa M, Butchoun R: Brief report: evaluation of the upper gastrointestinal tract in uraemic undergoing haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 11: 847-850, 1996.
27. Armstrong D: *Helicobacter pylori* infection and dyspepsia. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 215: 38-47, 1996.
28. Wee A, Kang JY, Ho MS, Choong HL, Wu AY, Sutherland IH: Gastroduodenal mucosa in uraemia: endoscopic and histological correlation and prevalence of helicobacter-like organism. *Gut* 31: 1093-1096, 1990.
29. Moustafa FE, Khalil A, Abdel, Wahab M, Sobh MA: *Helicobacter pylori* and uremic gastritis: a histopathologic study and a correlation with endoscopic and bacteriologic findings. *Am J Nephrol* 17: 165-171, 1997.
30. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Quan S, Brezina M, Abbey H, Gerosa S, Kaufman E, DiNello R, Polito A, Gitnick G: Epidemiology of *Helicobacter pylori* in chronic haemodialysis patients using the new RIBA H. pylori SIA. *Nephrol Dial Transplant* 14: 1929-1933, 1999.
31. Antonucci F, Vezzadini P, Cecchetti M, Bonora G, Adami A, Compiano U, Feder G: Gastric acid secretion, calcitonin and secondary hyperparathyroidism in uremic patients undergoing regular dialysis therapy (RDT). *Int J Artif Organs* 1: 260-265, 1978.
32. Gold CH, Morley JE, Viljoen M, Tim LO, De Fomseca M, Kalk WJ: Gastric acid secretion and serum gastrin levels in patients with chronic renal failure on regular hemodialysis. *Nehpron* 25: 92-95, 1980.
33. Ala-Kaila K, Kataja M, Keyrilainen O, Pasternack, A: The gastric secretion profile of patients with chronic renal failure. *Ann Clin Res* 13: 65-70, 1981.
34. Ala-Kaila, Pasternack A, Kataja M, Keyrilainen O, Sipponen P: Sensitivity of gastric acid secretion in patients with chronic renal failure. *Scand J Gastroenterol* 22: 1123-1129, 1987.
35. Ala-Kaila K, Kekki M, Paronen I, Paakkala T: Serum gastrin in chronic renal failure: its relation to acid secretion, G-cell density, and upper gastrointestinal findings. *Scand J Gastroenterol* 24: 939-948, 1989.
36. Ala-Kaila K, Vaajalahti P, Karvonen AL, Kokki M: Gastric *Helicobacter* and upper gastrointestinal symptoms in chronic renal failure. *Ann Med* 23: 403-406, 1991.
37. Tokushima H, Tamura H, Matsumura O, Murakawa M, Itakura Y, Itoyama S, Mitarai T, Isoda K: Eradication of *Helicobacter pylori* in patients with end-stage renal disease undergoing dialysis treatment. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 38: 349-355, 1996.
38. Gur G, Boyacioglu S, Gul C, Turan M, Gursoy M, Baysal C, Ozdemir N: Impact of *Helicobacter pylori* infection and histological gastritis in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 14: 2669-2675, 1999.
39. Araki H, Miyazaki R, Matsuda T, Gejyo F, Koni I: Significance of serum pepsinogens and their relationship to *Helicobacter pylori* infection and histological gastritis in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 14: 2669-2675, 1999.
40. Tamura H, Tokushima H, Murakawa M, Matsumura O, Itoyama S, Mitarai T, Isoda K: Influences of *Helicobacter pylori* on serum pepsinogen concentrations in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 14: 113-117, 1999.
41. Kim H, Park C, Jang WI, Lee KH, Kwon SO, Robey-Cafferty SS, Ro JY, Lee YB: The gastric juice urea and ammonia levels in patients with *Campylobacter pylori*. *Am J Clin Pathol* 94: 187-191, 1990.
42. Neithercut WD, Rowe PA, El Nujumi AM, Dahill S, McColl KE: Effect of *Helicobacter pylori* infection on intragastric urea and ammonium concentrations in patients with chronic renal failure. *J Clin Pathol* 46: 544-547, 1993.
43. Sommi P, Ricci V, Fiocca R, Romano M, Ivey KJ, Cova E, Solcia E, Ventura U: Significance of ammonia in the genesis of gastric epithelial lesions induced by *Helicobacter pylori*: an *in vitro* study with different bacterial strains and urea concentrations. *Digestion* 57: 299-304, 1996.

44. Matsui T, Matsukawa Y, Sakai T, Nakamura K, Aoike A, Kawai K: Effect of ammonia on cell-cycle progression of human gastric cancer cells. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 7 Supl. 1: S79-81, 1995.
45. Murakami M, Asagoe K, Dekigai H, Kusaka S, Saita H, Kita T: Products of neutrophil metabolism increase ammonia-induced gastric mucosal damage. *Dig Dis Sci* 40: 268-273, 1995.
46. Tsujii M, Kawano S, Tsuji S, Takei Y, Tamura K, Fusamoto H, Kamada T: Mechanism for ammonia-induced promotion of gastric carcinogenesis in rats. *Carcinogenesis* 16: 563-566, 1995.
47. Lichtenberger LM, Romero JJ: Effect of ammonium ion on the hydrophobic and barrier properties of the gastric mucus gel layer: implications on the role of ammonium in *H. pylori*-induced gastritis. *J Gastroenterol Hepatol* 9 Supl. 1: S13-9, 1994.
48. Murakami M, Saita H, Teramura S, Dekigai H, Asagoe K, Kusaka S, Kita T: Gastric ammonia has a potent ulcerogenic action on the rat stomach. *Gastroenterology* 105: 1710-1715, 1993.
49. Gubbins GP, Mortiz TE, Marsano LS, Talwalkar R, McClain CJ, Mendenhall CL: *Helicobacter pylori* is a risk factor for hepatic encephalopathy in acute alcoholic hepatitis: the ammonia hypothesis revisited. The Veterans Administration Cooperative Study Group N.º 275. *Am J Gastroenterol* 88: 1906-1910, 1993.
50. Dasani BM, Sigal SH, Lieber CS: Analysis of risk factors for chronic hepatic encephalopathy: the role of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 93: 726-731, 1998.
51. Etamad B: Gastrointestinal complications of renal failure. *Gastroenterol Clin North Am* 27: 875-892, 1998.
52. Hammer J, Oesterreicher C, Hammer K, Koch U, Traindl O, Kovarik J: Chronic gastrointestinal symptoms in hemodialysis patients. *Wien Klin Wochenschr* 110: 287-291, 1998.
53. Shousha S, Arnaout AH, Abbas SH, Parkins RA: Antral *Helicobacter pylori* in patients with chronic renal failure. *J Clin Pathol* 43: 397-399, 1990.
54. Rosenblatt SG, Drake S, Fadem S, Welch R, Lifschitz MD: Gastrointestinal blood loss in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1: 232-236, 1982.
55. Wizemann V, Buddensiek P, De Boor J, Grebe S, Schutterle G: Gastrointestinal blood loss in patients undergoing maintenance dialysis. *Kidney Int Suppl.* 16: S218-S220, 1983.
56. Akmal M, Sawelson F, Karubian F, Gadallah M: The prevalence and significance of occult blood loss in patients with predialysis advanced chronic renal failure, or receiving dialytic therapy. *Clin Nephrol* 42: 198-202, 1994.
57. Nissenson AR, Strosos J: Iron deficiency in patients with renal failure. *Kidney Int Suppl.* 69: S18-S21, 1999.
58. Jubelirer SJ: Hemostatic abnormalities in renal disease. *Am J Kidney Dis* 5: 219-225, 1985.
59. Kang JY, Wu AY, Sutherland IH, Vathsala A: Prevalence of peptic ulcer in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Dig Dis Sci* 33: 774-778, 1998.
60. Robert D, Voiron M, Guelpa G, Pfister E: Erosive gastritis: an aggravating cause of anemia in patients treated for chronic renal insufficiency. *Schweiz Med Wochenschr* 117: 1221-1223, 1987.
61. Milman N, Rosenstock S, Andersen L, Jorgensen T, Bonnevie O: Serum ferritin, hemoglobin, and *Helicobacter pylori* infection: a seroepidemiologic survey comprising 2,794 danish adults. *Gastroenterology* 115: 268-274, 1998.
62. Peach HG, Bath NE, Farish SJ: *Helicobacter pylori* infection: and added stressor on iron status of women in the community. *Med J Aust* 169: 188-190, 1998.
63. Carnicer J, Badía R, Argemi J: *Helicobacter pylori* gastritis and sideropenic refractory anemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 25: 441, 1997.
64. Konno M, Muraoka S, Takahashi M, Imai T: Iron-deficiency anemia associated with *Helicobacter pylori* gastritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 31: 52-56, 2000.
65. Barabino A, Dufour C, Marino CE, Claudiani F, De Alessandri A: Unexplained refractory iron-deficiency anemia associated with *Helicobacter pylori* gastric infection in children: further clinical evidence. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 28: 116-119, 1999.
66. Choe YH, Kim SK, Son BK, Lee DH, Hong YC, Pai SH: Randomized placebo-controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication for iron-deficiency anemia in preadolescent children and adolescents. *Helicobacter* 4: 135-139, 1999.
67. Choe YH, Lee JE, Kim SK: Effect of *Helicobacter pylori* eradication on sideropenic refractory anaemia in adolescent girls with *Helicobacter pylori* infection. *Acta Paediatr* 89: 154-157, 2000.
68. Annibale B, Marignani M, Monarca B, Antonelli G, Marcheggiano A, Martino G, Mandelli F, Caprilli R, Delle Fave G: Reversal of iron deficiency anemia after *Helicobacter pylori* eradication in patients with asymptomatic gastritis. *Ann Intern Med* 131: 668-672, 1999.
69. Yip R, Limburg PJ, Ahlquist DA, Carpenter HA, O'Neill A, Kruse D, Stitham S, Gold BD, Gunter EW, Looker AC, Parkinson AJ, Nobmann ED, Petersen KM, Ellefson M, Schwartz S: Pervasive occult gastrointestinal bleeding in an Alaska native population with prevalent iron deficiency. Role of *Helicobacter pylori* gastritis. *JAMA* 277: 1135-1139, 1997.
70. Doig P, Austin JW, Trust TJ: The *Helicobacter pylori* 19.6-kilodalton protein is an iron-containing protein resembling ferritin. *J Bacteriol* 175: 557-560, 1993.
71. Worst DJ, Otto BR, De Graaf J: Iron-repressible outer membrane proteins of *Helicobacter pylori* involved in heme uptake. *Infect Immun* 63: 4161-4165, 1995.
72. Worst DJ, Gerrits MM, Vandenbroucke-Grauls CM, Kusters JG: *Helicobacter pylori* ribBA-mediated riboflavin production is involved in iron acquisition. *J Bacteriol* 180: 1473-1479, 1998.
73. Worst DJ, Maaskant J, Vandenbroucke-Grauls CM, Kusters JG: Multiple haem-utilization loci in *Helicobacter pylori*. *Microbiology* 145: 681-688, 1999.
74. Huang JJ, Huang CJ, Ruaan MK, Chen KW, Yen TS, Sheu BS: Diagnostic efficacy of 13 C-urea breath test for *Helicobacter pylori* infection in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 36: 124-129, 2000.
75. Misra V, Misra SP, Dwivedi M, Shukla SK, Agarwal R, Jaiswal PK, Gupta SC: Decreased sensitivity of the ultrarapid urease test for diagnosing *Helicobacter pylori* in patients with chronic renal failure. *Pathology* 31: 44-46, 1999.
76. Rowe PA, El Nujumi AM, Williams C, Dahill S, Briggs JD, McColl KE: The diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in uremic patients. *Am J Kidney Dis* 20: 574-579, 1992.
77. Muñoz de Bustillo, Sánchez Tomero JA, Sanz JC, Moreno JA, Jiménez I, López-Brea M, Pajares, JM, Traver JA: Eradication and follow-up of *Helicobacter pylori* infection in hemodialysis patients. *Nephron* 79: 55-60, 1998.
78. Sadowski D, Cohen H, Laine L, Greenberg P, Goldstein J, Mihalov M, Cutler AF: Evaluation of the FlexSure HP whole blood antibody test for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 93: 2119-2123, 1998.
79. Hawthorne AB, Morgan S, Westmoreland D, Stenson R, Thomas GA, Newcombe RG: A comparison of two rapid whole blood tests and laboratory serology, in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 11: 863-865, 1999.
80. Kokkola A, Rautelin H, Puolakkainen P, Sipponen P, Farkkila M, Haapiainen R, Kosunen TU: Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in patients with atrophic gastritis: comparison of histology, 13C-urea breath test, and serology. *Scand J Gastroenterol* 35: 138-141, 2000.

## X. CALVET y cols.

81. Kroser JA, Faigel DO, Furth EE, Metz DC: Comparison of rapid office-based serology with formal laboratory-based ELISA testing for diagnosis of *Helicobacter pylori* gastritis. *Dig Dis Sci* 43: 103-108, 1998.
82. Pilotto A, Franceschi M, Leandro G, Rassa M, Zagari RM, Bozzola L, Furlan F, Bazzoli F, Di Mario F, Valerio G. Noninvasive diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in older subjects: comparison of the 13C-urea breath test with serology. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 55: M163-M167, 2000.
83. Tucci A, Poli L, Donati M, Mazzoni C, Cevenni R, Sambri V, Varoli O, Bocus P, Ferrari A, Paparo GF, Caletti G: Value of serology (ELISA) for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: evaluation in patients attending endoscopy and in those with fundic atrophic gastritis. *Ital J Gastroenterol* 28: 371-376, 1996.
84. Calvet X, Feu F, Forne M, Montserrat A, Elizalde JJ, Viver JM, Gali N, Domínguez J: The evaluation of a new immunoenzyme analysis for the detection of *Helicobacter pylori* infection in stool samples. *Gastroenterol Hepatol* 22: 270-272, 1999.
85. Vaira D, Malfertheiner P, Megraud F, Axon AT, Deltenre M, Hirschl AM, Gasbarrini G, O'Morain C, García JM, Quina M, Tytgat GN: Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection with a new non-invasive antigen-based assay. HpSA European study group. *Lancet* 354: 30-33, 1999.
86. Forne M, Domínguez J, Fernández-Banares F, Lite J, Esteve M, Gali N, Espinos JC, Quintana S, Viver JM: Accuracy of an enzyme immunoassay for the detection of *Helicobacter pylori* in stool specimens in the diagnosis of infection and post-treatment check-up. *Am J Gastroenterol* 95: 2200-2205, 2000.
87. Gisbert JP, Calvet X, Gomollon F, Sainz R y grupo de la conferencia española de consenso sobre *Helicobacter pylori*: tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*. Recomendaciones de la conferencia española de consenso. *Med Clin (Barc)* 114: 185-195, 2000.
88. Calvet X: Tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Hepatol* 21: 203-206, 1998.
89. Sainz R, Borda F, Domínguez E, Gisbert JP: *Helicobacter pylori* infection. The Spanish consensus report. The Spanish Consensus Conference Group. *Rev Esp Enferm Dig* 91: 777-784, 1999.
90. Calvet X, López-Lorente M, Cubells M, Bare M, Gálvez E, Molina E: Two-week dual vs. one-week triple therapy for cure of *Helicobacter pylori* infection in primary care: a multicentre, randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 13: 781-786, 1999.
91. Gisbert JP, Mur M, Sainz S, Cena G, Martín C, Sainz R, Boixeda D, Mones J: Es útil la asociación de omeprazol y amoxicilina en el tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori* en España? *Rev Esp Enferm Dig* 88: 99-106, 1996.
92. Tamura H, Tokushima H, Murakawa M, Matsumura O, Itoyama S, Sekine S, Hirose H, Mitarai T, Isoda K: Eradication of *Helicobacter pylori* in patients with end-stage renal disease under dialysis treatment. *Am J Kidney Dis* 29: 86-90, 1997.
93. Suleymalar I, Tuncer M, Tugrul, Sezer M, Ertugrul C, Sarikaya M, Fevzi, Ersoy F, Isitan F, Yakupoglu G, Suleymanlar G: Response to triple treatment with omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for *Helicobacter pylori* infections in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial* 15: 79-81: 79-81, 1999.