

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado
Medikuntzako Gradua / Grado en Medicina

Manifestaciones extra-gastrointestinales asociadas a la infección por *Helicobacter pylori*

Egilea / Autor:

Iñigo Sacristán Hormaza

Zuzendariak / Directoras:

Andrea Guridi Kortaberria

Esther Tamayo Oya

© 2022, Iñigo Sacristán Hormaza

RESUMEN

Introducción: *Helicobacter pylori* es una bacteria Gram-negativa gástrica que se estima que infecta al 50% de la población mundial. La infección por *H. pylori* es generalmente asintomática, pero puede provocar la aparición de patología digestiva como úlcera péptica o adenocarcinoma gástrico. Durante los últimos años, además, se ha planteado la existencia de una posible relación entre enfermedades extra-gastrointestinales y la infección por *H. pylori*.

Objetivos: Realizar una revisión bibliográfica actualizada sobre la evidencia existente entre la asociación de la infección por *H. pylori* y manifestaciones extra-gastrointestinales e identificar la prevalencia y factores de virulencia posiblemente asociados a las mismas.

Metodología: Se realizó una revisión bibliográfica en la base de datos Pubmed de las publicaciones comprendidas entre los años 2016 y 2021 que analizaban la relación entre *H. pylori* y diferentes manifestaciones extra-gastrointestinales.

Resultados: Cuatro grupos de enfermedades fueron asociadas a la infección por *H. pylori*: enfermedades hematológicas, neurológicas, metabólicas y dermatológicas. La anemia ferropénica, fue la enfermedad que presentó con mayor frecuencia asociación significativa con la infección por *H. pylori* sobre la cual se obtuvo mayor evidencia científica. Aunque con menor cantidad de evidencia científica, otras manifestaciones que también se asociaron significativamente a la infección por *H. pylori* fueron: trombocitopenia inmune primaria y déficit de vitamina B12 entre las enfermedades hematológicas, enfermedad de Parkinson, hipertensión arterial, síndrome metabólico y urticaria crónica idiopática. La hipertensión arterial fue la manifestación extra-gastrointestinal que mostró una mayor prevalencia entre los pacientes infectados por *H. pylori*. Se observó un posible papel de la proteína CagA en el desarrollo de trombocitopenia inmune primaria, déficit de vitamina B12 y Diabetes Mellitus.

Conclusiones: Se debe considerar a *H. pylori* como posible causa de las enfermedades extra-gastrointestinales con las que se ha encontrado asociación significativa según la evidencia actual. Es necesaria la realización de más estudios para determinar si existe o no asociación entre *H. pylori* y aquellas manifestaciones en las que la evidencia actual es escasa o contradictoria y dilucidar el papel de los factores de virulencia de la bacteria en el desarrollo de estas enfermedades.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. EPIDEMIOLOGÍA Y RELEVANCIA.....	1
1.2. PATOGENIA.....	3
1.3. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.....	5
1.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	7
2. OBJETIVOS.....	8
3. METODOLOGÍA.....	9
3.1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	9
3.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	9
3.2.1. Criterios de inclusión.....	9
3.2.2. Criterios de exclusión.....	10
4. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA.....	10
4.1. ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS.....	11
4.1.1. Anemia ferropénica.....	14
4.1.2. Trombocitopenia inmune primaria/ Púrpura trombocitopénica inmune (PTI)	14
4.1.3. Déficit de vitamina B12.....	15
4.2. ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS.....	15
4.2.1. Enfermedad de Alzheimer.....	17
4.2.2. Enfermedad de Parkinson.....	17
4.3. ENFERMEDADES METABÓLICAS.....	18
4.3.1. Diabetes Mellitus tipo 2.....	20
4.3.2. Hipertensión arterial y síndrome metabólico.....	20
4.4. ENFERMEDADES DERMATOLÓGICAS.....	21
4.4.1. Urticaria crónica idiopática.....	23
4.4.2. Psoriasis.....	23
4.4.3. Rosácea.....	23
5. DISCUSIÓN.....	24
6. CONCLUSIONES.....	29
7. BIBLIOGRAFÍA.....	31

1. INTRODUCCIÓN

1.1. EPIDEMIOLOGÍA Y RELEVANCIA

Helicobacter pylori es un bacilo Gram-negativo de forma espiral y flagelado aislado por primera vez en 1982, en el Royal Perth Hospital de Australia. Barry Marshall y Roben Warren fueron los primeros autores en describir la presencia de esta bacteria en la mucosa gástrica de pacientes humanos con gastritis crónica, hallazgo por el que se les otorgó el premio Nobel en Medicina y Fisiología en 2005 (1). La mayoría de los pacientes infectados por *H. pylori* permanecen asintomáticos; sin embargo, hay ocasiones en las que la unión del patógeno a las células epiteliales de la cavidad gástrica del hospedador origina una respuesta inmunitaria denominada gastritis aguda, la cual puede evolucionar hacia la curación, o, por el contrario, al desarrollo de una gastritis crónica activa. En un menor porcentaje de los individuos infectados, la evolución es hacia enfermedades digestivas de diferente gravedad como úlcera péptica (10-15%), adenocarcinoma gástrico (1-2%), o en ocasiones a linfoma gástrico asociado a mucosas (MALT) (0,1%). Por ello en 1994, el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC) clasificó la bacteria como carcinógeno tipo 1 (2), y hoy en día, *H. pylori* se considera una causa necesaria, pero no suficiente, para el desarrollo de adenocarcinoma gástrico, siendo actualmente la principal causa infecciosa de cáncer en el mundo (3,4).

Se estima que aproximadamente un 50% de la población mundial está infectada por *H. pylori*, lo que implica que casi 4.000 millones de personas estén infectadas. Sin embargo, la prevalencia de la infección no es uniforme por todo el planeta. Como se puede observar en la **Figura 1**, existe una prevalencia claramente mayor en países en vías de desarrollo, siendo África el continente con mayor prevalencia, especialmente los países subsaharianos (79,1%), seguido de Latinoamérica (63,4%) y Asia (54,7%) (4).

La prevalencia de la infección global está en descenso, especialmente en países desarrollados de Occidente. En países en vías de desarrollo, sin embargo, la prevalencia de la infección permanece estable. Esta diferencia se ha asociado al nivel socioeconómico, observándose que los países con una menor capacidad de

saneamiento y acceso a agua potable tienen una mayor prevalencia de infección por *H. pylori* (3). El mejor acceso a métodos diagnósticos y tratamiento antibiótico en países desarrollados constituye otro factor que influye en el descenso de la prevalencia (5). Asimismo, se ha observado que en un mismo país existen diferencias de prevalencia entre diferentes grupos, hecho que podría ser explicado por la presencia de inmigrantes en zonas con alta prevalencia y por las diferencias socioeconómicas que se pueden encontrar dentro de un mismo país (6).

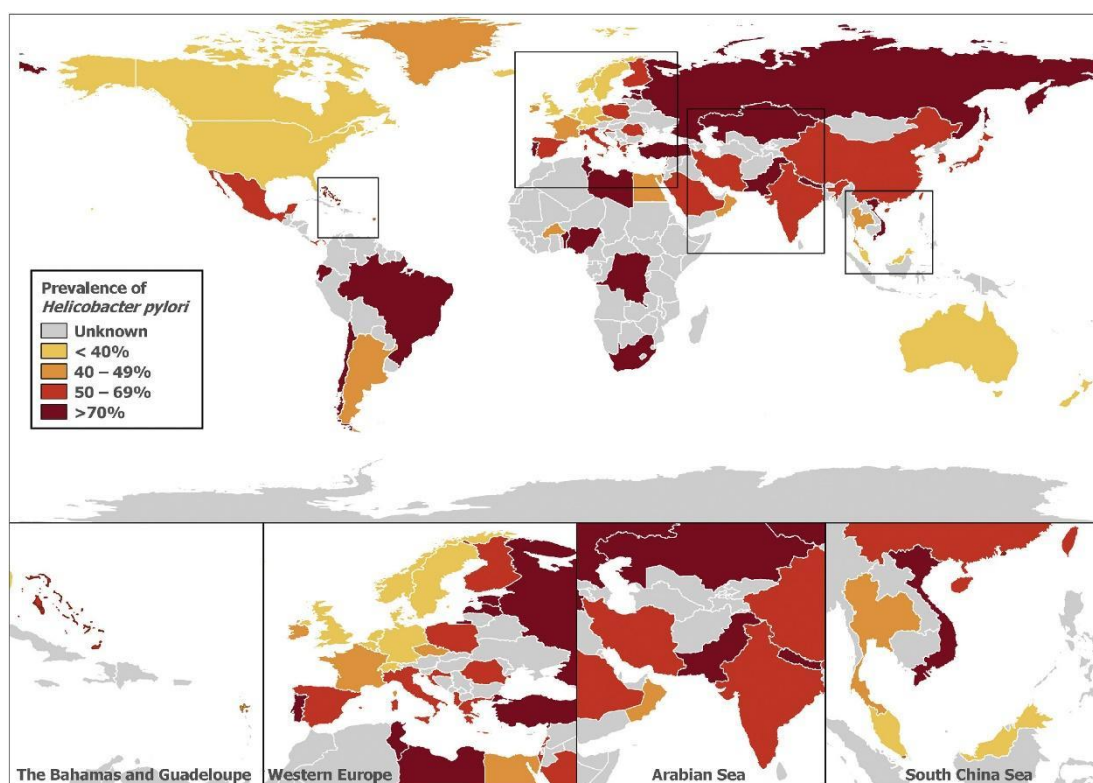


Figura 1. Mapa mundial de la prevalencia de la infección por *H. pylori*. Tomado de: Hooi, et al. (6).

Helicobacter pylori se transmite por contacto interpersonal estrecho, siendo las vías de transmisión principales oral-oral y fecal-oral. La vía oral-oral es la principal vía de transmisión tanto en países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo (7). De hecho, se ha aislado la bacteria en muestras de saliva, reflujo gástrico y vómito (5). La colonización de *H. pylori* es asintomática y se produce generalmente en la infancia, especialmente durante los primeros cinco años de vida (4). La transmisión intrafamiliar es la principal forma de adquirir la infección, en la que los progenitores transmiten la

infección a sus descendientes mediante secreciones orales, bien por compartir cubiertos o probar la comida del niño/a (7). Otra posible vía de transmisión en adultos descubierta recientemente podría ser la vía sexual (5,8).

Los principales factores de riesgo para la infección son el bajo nivel socioeconómico y educativo, mala higiene y vivir en condiciones de hacinamiento o en zonas rurales (7). Una vez adquirida la infección, el riesgo de desarrollar una enfermedad debido a la bacteria está influenciado tanto por factores medioambientales (dieta, alcohol, tabaco), factores del propio hospedador (estado del sistema inmunitario...), como por factores de virulencia intrínsecos de la propia bacteria (5). Sin embargo, aunque la patología de la infección por *H. pylori* depende de varios factores, la mayoría de los grupos de estudio defienden que los factores de virulencia de la bacteria juegan el papel más importante tanto en el establecimiento de la infección como en su evolución (9).

1.2. PATOGENIA

Tras adquirir la bacteria por vía oral, *H. pylori* llega al estómago. El primer paso para la colonización es la migración de la misma hacia la mucosa gástrica mediante flagelos (10). Una vez en la mucosa, para poder producir una infección efectiva, se adhiere al epitelio gástrico gracias a la interacción entre las adhesinas y receptores celulares de la mucosa del huésped (9). Las principales adhesinas que presenta la bacteria son BabA (*Blood Group Antigen Binding Adhesin A*), SabA (*Sialic acid-binding adhesin*) y OipA (*Outer inflammatory protein A*), siendo BabA una de las más conocidas, la cual se une al antígeno Lewis H-1. Se ha descrito que las infecciones por bacterias con un alto número de BabA son más virulentas, y producen úlcera gástrica y adenocarcinoma en mayor proporción (10). Las cepas que expresan la adhesina SabA se han asociado también a un riesgo aumentado de atrofia y metaplasia intestinal. Por último, la adhesina OipA induce la expresión de la interleucina-8 (IL8) y la apoptosis celular, hechos que podrían también aumentar el riesgo de desarrollo de cáncer y úlcera gástrica (5).

Sin embargo, para que *H. pylori* consiga moverse y adherirse a la mucosa gástrica, debe sobrevivir al medio ácido estomacal, hecho que es promovido mediante su actividad ureasa. *H. pylori* dispone de un canal de urea mediado por protones, que se

abre a pH 5, permitiendo que la urea entre solo en condiciones ácidas. Cuando la urea entra dentro de la bacteria, la enzima ureasa produce la hidrólisis de la urea en amonio y CO₂. Estos dos compuestos actúan como amortiguadores del pH, neutralizando el ácido estomacal y evitando que esta acidez elimine la bacteria (9,10).

Una vez adherida a la mucosa, se llevan a cabo una serie de comunicaciones celulares que resultan en la translocación del gen *cagA* (*Cytotoxin-associated gene A*), que constituye una oncoproteína y es el principal factor de virulencia de *H. pylori*, hacia las células del huésped. Se ha descrito una isla de patogenicidad *CagPAI*, que contiene alrededor de 31 genes que codifican los principales factores de virulencia de la bacteria como la proteína CagA y los componentes del sistema de secreción tipo IV. *CagA* está presente en un 60-90% de las cepas de *H. pylori* (9). Una vez en el citoplasma de las células del huésped, la proteína CagA produce alteraciones en la polaridad, en el citoesqueleto y en la proliferación de las células de la mucosa gástrica. Además, estimula la secreción de IL8, lo que provoca que la mucosa se inflame y se infiltre de leucocitos; favoreciendo así el riesgo de desarrollo de gastritis y úlcera duodenal (9,10). Varios estudios indican que existe una relación directa entre la infección por cepas de *H. pylori* positivas en *cagA* con el desarrollo de gastritis, úlcera péptica y adenocarcinoma (9). También se ha relacionado a la toxina con el desarrollo de linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT), y su implicación en las diversas manifestaciones extradigestivas está siendo cada vez más estudiada.

Además de CagA otro de los factores de virulencia principales es la proteína VacA (*Vacuolating cytotoxin A*), que se encuentra en la totalidad de cepas de *H. pylori*. Esta proteína produce la aparición de vacuolas ácidas en el citoplasma de las células de la mucosa gástrica (10) que destruyen la membrana citoplasmática, mitocondrias y otras estructuras intracelulares, provocando la apoptosis de las células epiteliales del estómago, como se puede observar en la **Figura 2**. Esta proteína, además, modula la respuesta inmune del organismo inhibiendo la activación de linfocitos T, produciendo así tolerancia inmunológica y favoreciendo la infección crónica por *H. pylori* (5). Se ha observado que las cepas con el genotipo *vacAs1m1* producen grandes cantidades de toxina, por lo que son consideradas las más citotóxicas y se encuentran con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad severa (11). Además, se ha relacionado este genotipo con un mayor riesgo de úlcera péptica y adenocarcinoma gástrico (5).

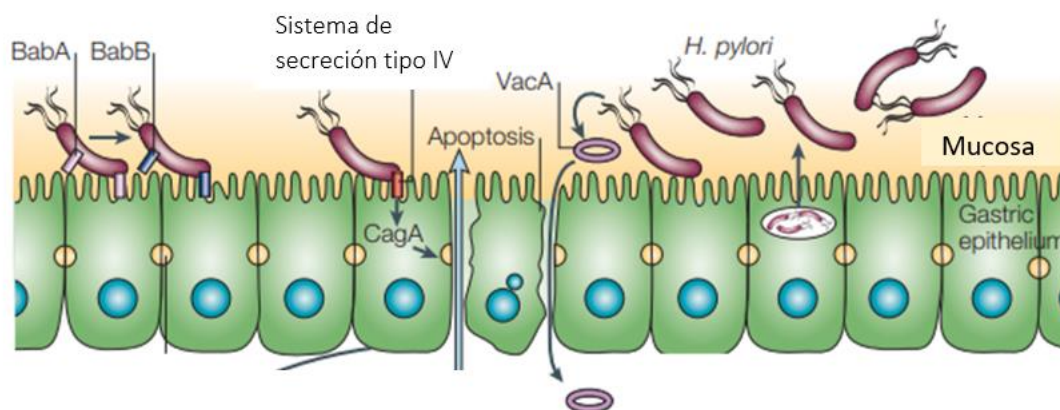


Figura 2. Interacción entre los factores de virulencia de *H. pylori* y las células del huésped. Adaptado de: Monack, et al. (12).

1.3. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

La infección por *H. pylori* puede ser diagnosticada mediante procedimientos invasivos y no invasivos. Los métodos diagnósticos invasivos incluyen generalmente la realización de una endoscopia de vías altas (gastroscopia) para poder tomar biopsias de la mucosa gástrica y obtener muestras histológicas o microbiológicas. Los métodos no invasivos se basan en detectar algunas características de la bacteria. En estos últimos la endoscopia no es necesaria, por lo que son los recomendados (13). Para realizar las pruebas diagnósticas se recomienda suspender los tratamientos con inhibidores de la bomba de protones, sales de bismuto y antibióticos durante las dos semanas previas para evitar resultados falsos negativos (14).

Las guías actuales recomiendan los métodos no invasivos en el diagnóstico de *H. pylori* siendo los principalmente utilizados: el test del aliento (o urea respirada) y el test de antígeno en heces. El test de del aliento consiste en administrar al paciente urea marcada con carbono-13 por vía oral. Si el paciente está infectado por *H. pylori*, la actividad ureasa de la bacteria metaboliza la urea que ha ingerido el paciente, produciendo amoníaco y CO₂ (que contiene la molécula de carbono marcado), siendo positiva la prueba si se detecta CO₂ marcado. Se trata de un test muy sensible y específico, por lo que es el método diagnóstico recomendado por las guías actuales, y el “gold standard” en ausencia de cultivo (13). Como alternativa, se puede utilizar también el test de antígeno en heces, en el que, mediante la técnica ELISA, se utilizan

anticuerpos monoclonales para detectar antígenos de *H. pylori*. Ambas pruebas se pueden utilizar también para confirmar la curación tras el tratamiento erradicador de *H. pylori*. El diagnóstico mediante serología no se recomienda, ya que se pueden obtener valores positivos hasta un año tras la erradicación de la bacteria (14).

Los métodos diagnósticos invasivos o directos se reservan para aquellos pacientes a quienes se les realiza gastroscopia por cualquier indicación clínica, generalmente dispepsia o sospecha de úlcera péptica o adenocarcinoma gástrico, aprovechando la endoscopia para tomar biopsias de mucosa gástrica, tanto de antro como de cuerpo (14). La biopsia se utiliza para realizar la prueba de ureasa rápida, cultivo e histología. La prueba de la ureasa rápida consiste en introducir la muestra de mucosa gástrica en un líquido reactivo que contiene urea y un indicador de pH, por lo que, si la mucosa está infectada por *H. pylori*, su actividad ureasa hidrolizará esta urea en amonio y CO₂, lo que cambiará el pH del medio, modificando el color del indicador de pH. Como alternativa se puede realizar un diagnóstico histológico de la biopsia, mediante la tinción con hematoxilina-eosina y Giemsa, con el objetivo de visualizar la bacteria al microscopio (13). Por último, el cultivo permite estudiar su sensibilidad antibiótica, posibilitando implementar un tratamiento dirigido o estudiar sus factores de virulencia con fines epidemiológicos. El tratamiento guiado por la sensibilidad de *H. pylori* a los antibióticos supone una mayor eficacia en la erradicación que la terapia empírica (13).

Se recomienda tratamiento erradicador de *H. pylori* en todos los pacientes con prueba diagnóstica positiva. Para considerar un tratamiento como erradicador, éste debe ser capaz de eliminar la infección en más del 90% de los pacientes tratados (15). Debido al aumento existente en la resistencia a los antibióticos, los tratamientos contra *H. pylori* incluyen pautas que combinan varios antibióticos. El tratamiento empírico de primera línea que se recomienda actualmente en España es la pauta cuádruple concomitante sin bismuto (terapia OCAM). Esta pauta está compuesta por un inhibidor de bomba de protones (IBP)/12 h, claritromicina 500 mg/12 h, amoxicilina 1 g/12 h y metronidazol 500 mg/12 h; durante 14 días consiguiendo una tasa de erradicación entre 86-92%. En pacientes alérgicos a la penicilina, el tratamiento de primera línea será la pauta cuádruple con bismuto, que consiste en un IBP 20 mg/12 h, bismuto 240 mg/12 h o 120 mg/ 6 h, tetraciclina (doxiciclina) 100 mg/12 h y metronidazol 500 mg/8 h (15). Utilizando estas pautas, se obtienen tasas de erradicación de aproximadamente el

85-92%. España se encuentra en una zona geográfica donde existe una alta resistencia a claritromicina, superior al 15% (13). Por este motivo, la determinación de la sensibilidad antimicrobiana mediante cultivo es muy útil para realizar un tratamiento guiado. De hecho, en regiones con alta resistencia a la claritromicina, el tratamiento guiado basado en el cultivo resulta el tratamiento más costo-efectivo; más incluso que la terapia empírica (16). Por último, para comprobar que la erradicación ha sido efectiva, se recomienda una prueba de aliento a todos los pacientes a las 4 semanas tras finalizar el tratamiento (17).

1.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de personas infectadas por *H. pylori* son asintomáticas o paucisintomáticas. Una vez adquirida la bacteria, la infección se cronifica a no ser que se trate, provocando inflamación de la mucosa gástrica, es decir, gastritis crónica (18).

La presencia de gastritis crónica no suele causar ningún síntoma, pero en un 10-20% de los sujetos infectados produce úlcera péptica, y en un 1-2% adenocarcinoma gástrico. De hecho, la gastritis producida por *H. pylori* es el mayor factor de riesgo conocido para el desarrollo de úlcera péptica y cáncer gástrico (18).

Tanto las úlceras gástricas como duodenales tienen estrecha relación con la infección por *H. pylori*, cuya presencia supone un riesgo de hasta 10 veces mayor de desarrollar úlcera péptica que en pacientes no infectados. Además, la erradicación de *H. pylori* reduce significativamente el riesgo de recurrencia (5). La sintomatología producida por la úlcera es muy variada y poco específica. Entre los principales síntomas se encuentran dispepsia, dolor abdominal postprandial, náuseas, vómitos y pérdida de peso. Las principales complicaciones son la hemorragia digestiva alta en forma hematemesis, hemorragia digestiva baja en forma de melenas, perforación gástrica y obstrucción (19).

H. pylori es también un importante factor de riesgo para el desarrollo de cáncer gástrico, siendo la mayoría de las veces una causa necesaria para su aparición. De hecho, el 80% de los cánceres gástricos se asocian a la presencia de *H. pylori* (5). La gastritis crónica producida por *H. pylori* puede conducir a atrofia de la mucosa, que progresa a metaplasia intestinal y displasia; conllevando finalmente a la aparición de

adenocarcinoma gástrico. La sintomatología del cáncer gástrico es inespecífica y tardía, y suele aparecer cuando la enfermedad está muy avanzada, por lo que la mayoría de pacientes son diagnosticados de forma tardía, empeorando el pronóstico de la enfermedad (18). Los principales síntomas son dispepsia, dolor abdominal persistente, anorexia y pérdida de peso; pudiendo ocurrir hemorragia digestiva en tumores ulcerados (5).

Una forma menos común de cáncer gástrico relacionada con la infección de *H. pylori* es el linfoma MALT. El 79% de los pacientes con linfoma MALT presentan infección por *H. pylori* (20). Sólo en el 1% de los pacientes infectados se producirá una proliferación monoclonal incontrolada del tejido linfoide y se desarrollará linfoma MALT (5,18). La clínica suele ser inespecífica, y entre los síntomas se incluyen dispepsia, dolor epigástrico, hemorragias y pérdida de peso. Además, en el 4-8% de los casos, el linfoma MALT puede transformarse en un linfoma difuso de células B grandes (20). La terapia de erradicación de *H. pylori* supone, en un 80-100% de los casos, la desaparición y resolución del linfoma MALT gástrico en estadios localizados (5,18).

En los últimos años, además de estas manifestaciones se han descrito enfermedades extra-gastrointestinales asociadas a la infección por *H. pylori*. Una gran variedad de enfermedades hematológicas, neurológicas, metabólicas y cutáneas parecen ser causadas o agravadas por la presencia de la bacteria. Sin embargo, no en todas ellas se ha confirmado el papel etiológico de la bacteria, debido entre otros factores a la etiología multifactorial de las enfermedades investigadas, ni se conoce el mecanismo fisiopatológico, siendo necesario el incremento de evidencia científica en esta área de investigación (8,21).

2. OBJETIVOS

El papel de *Helicobacter pylori* en el desarrollo de enfermedades gastrointestinales (úlceras pépticas, cáncer, linfoma MALT...) es bien conocido. Sin embargo, la influencia que tiene la bacteria en la aparición de enfermedades extra-gastrointestinales es mucho menos conocida.

El objetivo principal de este trabajo fue realizar una revisión bibliográfica actualizada sobre la evidencia existente entre la asociación de la infección por *H. pylori* y las manifestaciones extra-gastrointestinales.

Para ello, se plantearon los siguientes objetivos parciales durante la realización de la búsqueda:

- Identificar las principales manifestaciones extra-gastrointestinales que presentan asociación con la infección por *H. pylori*.
- Analizar la prevalencia de las distintas manifestaciones extra-gastrointestinales asociadas a la infección por *H. pylori*.
- Identificar los factores implicados en el desarrollo de manifestaciones extra-gastrointestinales (factores de virulencia de *H. pylori* y/o factores del huésped).

3. METODOLOGÍA

3.1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos publicados en revistas científicas en la base de datos *PubMed*, entre diciembre de 2021 y marzo de 2022.

Se realizó una primera búsqueda general con el objetivo de conocer las principales enfermedades asociadas a la infección por *H. pylori* utilizando las palabras clave “*Helicobacter pylori*” AND “*extragastric diseases*”.

A continuación, se realizó una búsqueda por enfermedades introduciendo las palabras clave mostradas en la **Tabla 1** del apartado resultados. De esta forma, se realizaron 11 búsquedas utilizando la palabra clave “*Helicobacter pylori*” y el parámetro booleano AND unido a las palabras clave mostradas en la **Tabla 1**.

3.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

3.2.1. Criterios de inclusión

- Artículos publicados en inglés o español.
- Estudios tipo caso-control, transversales, cohortes, ensayos clínicos, revisiones y meta-análisis.
- Artículos publicados en los últimos seis años.

- Texto completo disponible.

3.2.2. Criterios de exclusión

- Estudios sobre un caso único.
- Estudios que investigan la influencia de otras bacterias digestivas en la asociación de la enfermedad.
- Estudios sobre manifestaciones digestivas de *H. pylori*.
- Estudios en poblaciones con condiciones que podrían afectar la asociación de la enfermedad y la bacteria (pacientes con tratamiento, pacientes en diálisis...).

4. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA

Tras una lectura del título y resumen, se excluyeron aquellos artículos que no cumplían los criterios de inclusión, obteniendo así los artículos que se muestran en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Número de artículos seleccionados en cada búsqueda.

Palabras clave	Artículos totales	Artículos seleccionados		
		Estudios observacionales	Ensayos clínicos	Revisiones/ meta-análisis
<i>Helicobacter pylori</i> AND Anemia OR Iron-Deficiency [Mesh]	29	8	1	1
<i>Helicobacter pylori</i> AND Purpura Thrombocytopenic Idiopathic [Mesh]	28	6	0	0
<i>Helicobacter pylori</i> AND Vitamin B 12 Deficiency [Mesh]	22	2	0	0
<i>Helicobacter pylori</i> AND Alzheimer Disease [Mesh]	42	6	0	4
<i>Helicobacter pylori</i> AND Parkinson Disease [Mesh]	20	4	0	4
<i>Helicobacter pylori</i> AND Diabetes Mellitus [Mesh]	49	6	1	2
<i>Helicobacter pylori</i> AND Hypertension [Mesh]	14	2	0	1
<i>Helicobacter pylori</i> AND Metabolic syndrome [Mesh]	37	2	0	1
<i>Helicobacter pylori</i> AND Urticaria [Mesh]	20	5	2	2
<i>Helicobacter pylori</i> AND Psoriasis [Mesh]	9	1	0	2
<i>Helicobacter pylori</i> AND Rosacea [Mesh]	19	1	1	1

4.1. ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS

Fueron tres las principales enfermedades hematológicas que se encontraron asociadas a la infección por *H. pylori*: anemia ferropénica, trombocitopenia inmune primaria y déficit de vitamina B12.

La **Tabla 2** representa un resumen de los estudios observacionales obtenidos relacionados con enfermedades hematológicas, y sus características más relevantes.

Tabla 2. Resumen de los estudios que relacionan la infección por *Helicobacter pylori* y enfermedades hematológicas.

Referencia	Muestra (número muestral, edad, localización geográfica)	Prevalencia de la enfermedad en <i>H. pylori</i> (+)	Relación entre <i>H. pylori</i> y la enfermedad	Presencia de factores de virulencia
ANEMIA FERROPÉNICA				
Chen et al., 2018 (22)	N=644 10-18 años Taiwán	11,5%	- Niveles significativamente inferiores de hierro en niños <i>H. pylori</i> (+) (p=0,0059). - Mayor prevalencia de anemia en niños <i>H. pylori</i> (+) (p=0,027).	No referido.
Kato et al., 2017 (23)	N= 8 13-16 años Japón	14,3%	- Asociación significativa (p<0,05).	- Mayor expresión de SabA y vacA en pacientes con anemia.
Mendoza et al., 2019 (24)	N= 350 6-14 años México	35,7%	- Asociación significativa solo en niños con niveles altos de hepcidina (OR= 2,84; 95%; p= 0,007).	No referido.
Haile et al., 2021 (25)	N= 362 >18 años Etiopía	29,2%	- Asociación significativa (OR= 1,77; 95%, p<0.05).	No referido.
Hou et al., 2019 (26)	N: 646 65-100 años China	5,3%	- Mayor prevalencia de anemia en pacientes <i>H. pylori</i> (+) - Asociación significativa (OR= 2,53; 95%; p= 0,033).	No referido.
Xu et al., 2017. (27)	N= 17.791 >18 años China	5,5%	- Mayor prevalencia de anemia en pacientes <i>H. pylori</i> (+) (OR= 1.19; 95%; p= 0,021). - Al ajustar por sexo, la prevalencia significativamente mayor solo en el caso de las mujeres.	No referido.
Tseng et al., 2019 (28)	N= 508 >18 años EEUU	24,3%	- No mejoría de la anemia tras tratamiento erradicador.	No referido.
Zahmatkeshan et al., 2019 (29)	N= 79 <18 años Irán	26,2%	- No asociación estadísticamente significativa.	No referido.

PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA INMUNE				
Sultan et al., 2016 (30)	N= 197 >18 años Paquistán	11%	- Incremento significativa de valores plaquetarios tras tratamiento erradicador (p= 0,003).	No referido.
Wu et al., 2018 (31)	N= 943 >18 años Taiwán	4,24%	- Incremento significativo del riesgo de desarrollo de PTI en pacientes con <i>H. pylori</i> (+) (p= 0,03).	No referido.
Baxendell et al., 2019 (32)	N= 971 4-14 años Etiopía	3,2%	- Niveles significativamente inferiores de plaquetas en niños <i>H. pylori</i> (+) (p= 0,001).	No referido.
Sibanda et al., 2016 (33)	N= 163 >16 años Australia	14,7%	- Los pacientes <i>H. pylori</i> (+) tuvieron niveles inferiores de plaquetas.	Pacientes con cepas CagA positivas tuvieron niveles inferiores de plaquetas.
DÉFICIT DE B12				
Ulasoglu, et al., 2019 (34)	N=289 18-75 años Turquía	No referido	- Niveles de B12 significativamente menores en pacientes <i>H. pylori</i> + (p= 0,003).	- Niveles de B12 significativamente menores en pacientes con cepas CagA positivas.
Mwafy et al., 2018 (35)	N= 300 18-50 años Palestina	21,3%	- Asociación estadísticamente significativa (p<0,001). - Incremento significativo de los niveles de B12 tras tratamiento erradicador (p<0,001).	No referido.

IL1β: interleucina 1 beta; *SabA*: *Sialic acid-binding adhesin*; *vacA*: gen de *vacuolating cytotoxin A*; PTI: púrpura trombocitopénica inmune; CagA: proteína de *cytotoxin-associated gene A*; OR: Odds Ratio

4.1.1. Anemia ferropénica

La prevalencia de anemia ferropénica en pacientes con infección por *H. pylori* varió considerablemente entre los estudios (rango 5,3% - 35,7%), **Tabla 2**.

De los estudios observacionales obtenidos, seis demostraron una asociación estadísticamente significativa entre *H. pylori* y anemia ferropénica. Uno de los estudios solo observó asociación en el grupo de mujeres (27). Cuatro de los artículos analizados estudiaron la asociación en pacientes menores de 18 años, encontrando significancia estadística en dos de ellos (22,24). Además, el ensayo clínico realizado por Sapmaz et al. concluyó que la terapia de erradicación en pacientes con anemia concomitante a infección por *H. pylori* fomentaba el aumento de los niveles de volumen corpuscular medio (VCM) y hierro; suponiendo una mejoría de la anemia mayor respecto a los pacientes no tratados de la infección (36).

En cuanto a los posibles mecanismos fisiopatológicos los estudios de Mendoza et al. y Sapmaz et al. (24,36) relacionaron la infección por *H. pylori* y anemia ferropénica con niveles más altos de hepcidina en suero. Chen et al. (22) observaron una asociación entre un polimorfismo de la IL1 β y el desarrollo de anemia en pacientes con infección por *H. pylori*. Por último, otro de los estudios observó que entre los pacientes infectados por *H. pylori*, aquellos con anemia presentaban cepas con una mayor expresión los genes *sabA* y *vacA* que los pacientes sin anemia (23).

4.1.2. Trombocitopenia inmune primaria / Púrpura trombocitopénica inmune (PTI)

La prevalencia de PTI en pacientes infectados por *H. pylori* varió entre 3,2% y 14,7%, **Tabla 2**. Se obtuvieron dos estudios observacionales más, no reflejados en la tabla, que analizaron la prevalencia de infección en pacientes con PTI, siendo esta del rango de 41,1%-54,3% (37,38).

Todos los estudios observacionales obtenidos encontraron una relación significativa entre *H. pylori* y PTI. Además, cuatro estudios observaron un incremento significativo de los niveles plaquetarios tras el tratamiento erradicador (30,31,37,38). Se obtuvo un

estudio realizado en pacientes pediátricos, en el que se encontraron niveles significativamente inferiores de plaquetas en niños infectados (32).

En cuanto a la influencia de los factores de virulencia de la bacteria en la PTI un artículo observó que el 83% de los pacientes con PTI estaban infectados por cepas de *H. pylori* que expresaban la proteína CagA (38). Otro estudio concluyó que los pacientes infectados por cepas que expresaban el gen *cagA* tenían niveles plaquetarios inferiores a aquellos infectados por cepas que carecían de este gen (33).

4.1.3. Déficit de vitamina B12

Se observaron niveles significativamente menores de vitamina B12 en pacientes con infección por *H. pylori* que en los no infectados (34,35). Un estudio determinó un descenso del 21,3% en los pacientes infectados detectando un incremento significativo tras tratamiento erradicador (35).

En cuanto al posible mecanismo fisiopatológico de la relación, Ulasoglu et al. concluyeron que los niveles de vitamina B12 fueron menores en pacientes infectados por cepas que producían la proteína CagA (34).

4.2. ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS

Se encontraron dos principales enfermedades neurológicas que mostraban asociación a la infección por *H. pylori*: enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson. Los estudios observacionales obtenidos realizados en humanos relacionados con estas dos enfermedades están reflejados en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Resumen de los estudios que relacionan la infección por *Helicobacter pylori* y enfermedades neurológicas.

Referencia	Muestra (número muestral, edad, localización geográfica)	Prevalencia de la enfermedad en <i>H. pylori</i> (+)	Relación entre <i>H. pylori</i> y la enfermedad
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER			
Beydoun et al., 2018 (39)	N= 5.927 45-90 años EEUU	11,3%	- Asociación entre <i>H. pylori</i> y mortalidad por Alzheimer en pacientes masculinos (p=0,006).
Fani et al., 2018 (40)	N= 4.215 Media 68 años Países Bajos	22,1%	- No se encontró asociación.
ENFERMEDAD DE PARKINSON			
Huang et al., 2017 (41)	N= 18.210 Media 51 años Taiwán	1,7%	- Riesgo de desarrollo de Parkinson significativamente mayor en pacientes <i>H. pylori</i> (+) ≥60 años (p=0,001). - No mejoría significativa de la sintomatología tras tratamiento erradicador.

4.2.1. Enfermedad de Alzheimer

La prevalencia de enfermedad de Alzheimer en pacientes con infección por *H. pylori* varió entre 11,3% y 22,1%. Solo los dos estudios reflejados en la **Tabla 3** analizaron la relación entre la infección por *H. pylori* y Alzheimer, encontrando en uno de ellos asociación significativa solamente en el caso de hombres (39). El resto de estudios obtenidos estudiaron la relación de la infección con demencia y signos de la enfermedad de Alzheimer, por lo que no se incluyeron en la tabla. Uno de ellos observó un adelgazamiento cortical significativamente mayor en hombres *H. pylori* (+) ($p=0,022$) (42). Otro de los estudios observó una función memorística significativamente peor en pacientes con infección por *H. pylori* ($p=0,006$) (43). Por último, el estudio de Zilli et al. no encontró una asociación estadísticamente significativa, pero sí que observó una peor cognición global en pacientes *H. pylori* (+) (44).

Uno de los dos meta-análisis no incluidos en la tabla demostró una asociación estadísticamente significativa entre *H. pylori* y la enfermedad de Alzheimer, con un OR de 1,40 (95% CI, 1,12–1,76) (45).

4.2.2. Enfermedad de Parkinson

Solo uno de los estudios obtenidos estudió la prevalencia de enfermedad de Parkinson en pacientes con infección por *H. pylori*, que fue del 1,7%.

El estudio llevado a cabo por Huang et al. relacionó la infección con un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad en pacientes ≥ 60 años (41). Dos estudios obtenidos, no recogidos en la tabla, observaron una mejoría en los síntomas de la enfermedad de Parkinson tras el tratamiento erradicador. Liu et al. observaron una mejoría en la bradicinesia ($p=0,007$) (46), y Lolekha et al. en los fenómenos on-off ($p=0,001$) tras el tratamiento (47).

En cuanto al posible mecanismo fisiopatológico implicado, uno de los estudios encontró un aumento de autoanticuerpos contra proteínas esenciales para el correcto funcionamiento de las funciones neuronales en pacientes infectados por *H. pylori* (48). Otro estudio observó una peor absorción de levodopa en pacientes con infección por

H. pylori, que condicionaba una peor respuesta al tratamiento de la enfermedad de Parkinson (49).

4.3. ENFERMEDADES METABÓLICAS

En la **Tabla 4** se resumen las características de los estudios observacionales encontrados sobre la relación entre la infección por *H. pylori* y tres enfermedades metabólicas: Diabetes Mellitus (DM) tipo 2, hipertensión arterial (HTA) y síndrome metabólico.

Tabla 4. Resumen de los estudios que relacionan la infección por *Helicobacter pylori* y enfermedades metabólicas.

Referencia	Muestra (número muestral, edad, localización geográfica)	Prevalencia de la enfermedad en <i>H. pylori</i> (+)	Relación entre <i>H. pylori</i> y la enfermedad	Presencia de factores de virulencia
DIABETES MELLITUS				
Pyo et al., 2019 (50)	N=16.091 Media 51 años Corea del sur	8,3%	-No asociación. -No diferencias en valores de HbA1c entre pacientes <i>H. pylori</i> (+) y (-).	No referido.
Mortazavi et al., 2017 (51)	N= 359 Media 56 años Irán	22%	- Asociación estadísticamente significativa ($p>0,001$).	Mayor prevalencia de <i>cagA</i> en pacientes con DMII ($p=0,00001$).
HIPERTENSIÓN ARTERIAL				
Wan et al., 2018 (52)	N= 5.186 18-70 años China	22,2%	- Asociación significativa ($p<0,001$).	No referido.
Xiong et al., 2020 (53)	N= 17.100 Media 64 años China	57,5%	- Mayor prevalencia de HTA en pacientes <i>H. pylori</i> (+) ($p= 0,002$).	No referido.
SÍNDROME METABÓLICO				
Chen et al., 2016 (54)	N= 2.113 Media 56 años Taiwán	37,5%	- Mayor riesgo en pacientes <i>H. pylori</i> (+) (OR=1,5 95% IC 1,2–1,87, $p<0,001$).	No referido.
Lim et al., 2019 (55)	N= 15.195 17-93 años Corea del sur	27,2%	- Asociación entre <i>H. pylori</i> y mayores niveles de colesterol total, LDL-C y menores de HDL-C ($p<0,05$). - Mayor prevalencia y riesgo del síndrome en pacientes <i>H. pylori</i> (+) < 65 años (OR=1,19, 95% IC 1,09–1,31; $p< 0,001$).	No referido.

HbA1c: hemoglobina glicosilada; *cagA*: *cytotoxin-associated gene A*; DMII: Diabetes Mellitus tipo 2; HTA: hipertensión arterial; LDL-C: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; HDL-C: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confianza

4.3.1. Diabetes Mellitus tipo 2

Dos estudios midieron la prevalencia de Diabetes Mellitus tipo 2 (DMII) en pacientes infectados por *H. pylori*, que varió entre el 8,3% y 22%. Los otros cuatro estudios obtenidos, no mostrados en la tabla, midieron la prevalencia de infección por *H. pylori* en pacientes con DMII, que varió entre 37,9% y 73,11% (56-59).

El estudio de Kouitcheu Mabeku et al. observó una diferencia significativa de prevalencia *H. pylori* entre pacientes con y sin Diabetes Mellitus ($p= 0,028$) (56); y un aumento significativo en los valores de hemoglobina glicosilada en pacientes con la infección ($p= 0,002$). Cheng et al. observaron una mejoría significativa en los valores de hemoglobina glicosilada tras tratamiento erradicador ($p= 0,024$) (58). Otro de los estudios encontró una asociación entre DMII y *H. pylori* solo en pacientes masculinos ($p=0,004$) (57). El resto de estudios obtenidos no encontraron asociación entre DMII y *H. pylori* (55, 69).

El ensayo clínico de Bonfigli et al. determinó que la erradicación de *H. pylori* en pacientes con DMII mejoraba significativamente la homeostasis de la glucosa y los niveles de HbA1c ($p= 0,04$) (60). Los meta-análisis de Chen et al y Song et al. no presentes en la tabla, observaron también esta mejoría significativa tras el tratamiento erradicador ($p<0,001$ y $p= 0,001$, respectivamente) (61,62).

En cuanto al mecanismo fisiopatológico, Mortazavi et al. observaron una mayor prevalencia de cepas *cagA* positivas en los pacientes con DMII (51). El ensayo clínico obtenido, observó que el aumento de citoquinas pro-inflamatorias producido por la infección dificultaba la homeostasis de la glucosa (60).

4.3.2. Hipertensión arterial y síndrome metabólico

Los dos estudios obtenidos que analizaban la relación entre la infección por *H. pylori* y el desarrollo de **hipertensión arterial** encontraron una asociación estadísticamente significativa (52,53). El meta-análisis obtenido, no mostrado en la tabla, demostró también la asociación, con un OR de 2,07 (95% IC: 1,46–2,94; $p < 0,05$) (63).

En cuanto a los artículos que estudiaron la relación entre *H. pylori* y **síndrome metabólico**, los dos estudios obtenidos observaron además un riesgo

significativamente aumentado de síndrome metabólico en pacientes infectados (54,55).

4.4. ENFERMEDADES DERMATOLÓGICAS

Las principales enfermedades dermatológicas con posible relación con la infección por *H. pylori* fueron las siguientes: urticaria crónica idiopática, psoriasis y rosácea. En la **Tabla 1** se pueden observar el número y tipo de estudios obtenidos en la búsqueda. Los estudios observacionales recogidos se muestran resumidos en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Resumen de los estudios que relacionan la prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en enfermedades dermatológicas.

Referencia	Muestra (número muestral, edad, localización geográfica)	Prevalencia <i>H. pylori</i> en pacientes con la enfermedad	Relación entre <i>H. pylori</i> y la enfermedad
URTICARIA CRÓNICA IDIOPÁTICA			
Kohli et al., 2017 (64)	N= 150 18-68 años India	56%	- Mayor número de brotes de urticaria en pacientes <i>H. pylori</i> (+).
AlBalbeesi et al., 2021 (65)	N= 114 23-59 años Arabia Saudí	50,7%	- Asociación estadísticamente significativa (p= 0,019).
Guo et al., 2021 (66)	N=186 18-80 años China	50%	- La erradicación de <i>H. pylori</i> en pacientes con urticaria mejora el efecto terapéutico y disminuye las recurrencias.
Dennis et al., 2020 (67)	N= 110 22-46 años Tanzania	27%	- Asociación estadísticamente significativa (p= 0,022). - Mayor riesgo de urticaria en pacientes <i>H. pylori</i> (+) (OR = 6,9; IC: 1,3–36,2; p= 0.021).
Tan et al., 2016 (68)	N= 211 14-69 años China	73,4%	- Mayor prevalencia de infección por <i>H. pylori</i> en pacientes con urticaria. - Asociación estadísticamente significativa (p< 0,05).
PSORIASIS			
Mesquita et al., 2017 (69)	N= 126 10-82 años Brasil	72%	- Mayor prevalencia de <i>H. pylori</i> en pacientes con psoriasis (p= 0,002). - Asociación entre <i>H. pylori</i> y severidad de psoriasis (p= 0,045).
ROSÁCEA			
AlBalbeesi et al., 2021 (65)	N= 114 23-59 años Arabia Saudí	73,2%	- Asociación estadísticamente significativa (p= 0,019). - Mayor riesgo de rosácea leve en pacientes <i>H. pylori</i> (+).

OR: Odds Ratio; IC: intervalo de confianza

4.4.1. Urticaria crónica idiopática

No se encontraron estudios donde se analizase la prevalencia de urticaria idiopática crónica en pacientes infectados por *H. pylori*. Sin embargo, dos de los estudios observacionales obtenidos donde analizaban la presencia de *H. pylori* entre pacientes con urticaria demostraron una asociación estadísticamente significativa entre ambas (65,67).

Los dos ensayos clínicos encontraron una mejoría significativa de la clínica de la urticaria de pacientes con *H. pylori* semanas después del tratamiento erradicador comparado con el grupo placebo ($p < 0,001$) (70,71). Los dos meta-análisis obtenidos, no mostrados en la tabla, observaron mayores tasas de remisión y mejoría en la sintomatología de la urticaria tras el tratamiento erradicador (72,73).

4.4.2. Psoriasis

El único estudio observacional obtenido encontró asociación estadísticamente significativa entre *H. pylori* y psoriasis (69). Yong et al. observaron en un meta-análisis una mayor prevalencia de la infección por *H. pylori* en pacientes con psoriasis ($p = 0,004$) (74). El meta-análisis realizado por Yu, et al. concluyó que los pacientes con *H. pylori* tenían un mayor riesgo de desarrollar psoriasis moderada o severa (OR= 2,27; 95% CI: 1,42–3,63; $p = 0,008$) (75).

4.4.3. Rosácea

El único estudio observacional encontrado en relación a la rosácea demostró una asociación estadísticamente significativa entre la enfermedad y *H. pylori*. (65). El ensayo clínico obtenido observó una mejoría significativamente mayor en la clínica de la rosácea de los pacientes que recibieron tratamiento erradicador de *H. pylori* ($p < 0,01$) (76). El meta-análisis realizado por Jørgensen et al. demostró una relación estadísticamente significativa entre rosácea y *H. pylori* ($p < 0,0001$) (77).

5. DISCUSIÓN

Helicobacter pylori es una bacteria Gram-negativa gástrica que se estima que infecta a la mitad de la población mundial. La mayoría de las personas infectadas permanecen asintomáticas. En ocasiones, la infección provoca la aparición de gastritis crónica, lo que en el 10-20% de los sujetos infectados puede llevar a la producción de úlcera péptica y en el 1-2% de los pacientes adenocarcinoma gástrico (18). Además, se trata actualmente de la principal causa infecciosa de cáncer en el mundo (3). Es, por lo tanto, una bacteria que principalmente produce sintomatología digestiva. Sin embargo, son cada vez más los estudios que están observando una asociación entre *H. pylori* y el desarrollo de diferentes enfermedades extra-gastrointestinales.

La implicación de *Helicobacter pylori* en el desarrollo de enfermedades extra-gastrointestinales es un tema de actualidad. Mediante la revisión bibliográfica realizada se encontraron una gran cantidad de artículos publicados en los últimos seis años estudiando las diferentes manifestaciones extra-gastrointestinales posiblemente asociadas a la infección por *H. pylori*. Estas enfermedades extra-gastrointestinales se han dividido principalmente en cuatro categorías: enfermedades hematológicas, enfermedades neurológicas, enfermedades metabólicas y enfermedades dermatológicas.

Entre estos 4 grupos de enfermedades, las **hematológicas** han sido las manifestaciones extra-digestivas que se asociaron significativamente con mayor frecuencia a la infección por *H. pylori* y entre las que se encontró una mayor evidencia científica (22-29,36). Entre estas cabe destacar el desarrollo de **anemia ferropénica**, ya que fue la enfermedad de la que más estudios se han recogido y donde la mayoría de los artículos observaron una relación de asociación estadísticamente significativa entre la anemia ferropénica e infección por *H. pylori*, concretamente en seis de los estudios publicados entre 2017 y 2021 (22-27). Además, el hecho de que en el ensayo clínico se observara un mejor control de la anemia en los pacientes que recibieron tratamiento erradicador refuerza la asociación (36). Concordantemente el meta-análisis realizado por Hudak et al. coincide con los resultados obtenidos, ya que concluyó que los pacientes con infección por *H. pylori* tenían un riesgo de anemia ferropénica casi dos veces mayor que aquellos no infectados (78). El estudio realizado por Mendoza et al. en pacientes

pediátricos fue el que mayor prevalencia de anemia observó (35,7%) en pacientes infectados por *H. pylori* (24). Aunque dos de los estudios obtenidos no observaron esta relación de asociación, se debe recalcar la pequeña muestra analizada de uno de ellos y la discordancia que presentan con el resto de estudios y revisiones publicadas sobre el tema. Pese a que el mecanismo patológico todavía no está claro, se ha demostrado que la anemia ocurre independientemente de la atrofia y la hemorragia que *H. pylori* puede producir, es decir, no es necesario que *H. pylori* haya propiciado la aparición una lesión sangrante para que se desarrolle anemia (8).

La **púrpura trombocitopénica inmune** (PTI) o trombocitopenia inmune primaria es otra de las manifestaciones de las que más cantidad de evidencia se obtuvo. La mayoría de los estudios han revelado una asociación significativa entre esta patología y *H. pylori*; y en múltiples ocasiones se ha descrito un aumento en la cifra de plaquetas tras el tratamiento erradicador de *H. pylori*, hecho que refuerza la asociación (30-33). La influencia directa de *H. pylori* en el desarrollo del **déficit de vitamina B12** ha sido menos estudiada, pero los dos artículos obtenidos mostraron asociación significativa y un incremento de los niveles de vitamina B12 tras el tratamiento erradicador (34,35). Debido a la gran cantidad y robustez de evidencia de la implicación de *H. pylori* en el desarrollo de estas enfermedades hematológicas, la guía Maastricht V/Florence sobre el manejo de la infección por *H. pylori* recomienda la detección y erradicación de *H. pylori* en pacientes con anemia ferropénica, PTI o déficit de B12 (14).

Aunque con una menor cantidad de evidencia científica, el otro grupo de enfermedades extra-gastrointestinales que parecen presentar asociación significativa con la infección por *H. pylori* son las **enfermedades metabólicas**. Además, estas fueron las que mostraron una mayor prevalencia entre los pacientes infectados por *H. pylori*, mostrando una prevalencia superior al 22% en cinco de los seis estudios analizados en la **Tabla 4** (rango 8,3%-57,5%) (50-55). Entre las manifestaciones metabólicas, la **hipertensión arterial** fue, con diferencia, la enfermedad que mayor prevalencia presentó en pacientes con infección por *H. pylori*. Concretamente, el artículo de Xiong et al. observó que más de la mitad de los pacientes con *H. pylori* padecían hipertensión arterial, aunque cabe destacar que esta cifra pueda estar sobrerrepresentada, ya que la edad media de los pacientes fue de 64 años, factor que podría estar influyendo en el desarrollo de HTA (53). Aunque la cantidad de estudios para esta enfermedad es menor

que para otras, los dos artículos encontrados, con un número elevado de pacientes estudiados (>5000) les confiere robustez, y demostraron una asociación estadísticamente significativa entre la bacteria y la enfermedad (52,53). La asociación ha sido comprobada también por un reciente meta-análisis, que observó una probabilidad dos veces mayor de desarrollar HTA en pacientes con infección por *H. pylori* (63). La segunda manifestación que con mayor prevalencia se observó en pacientes con infección por *H. pylori* fue el **síndrome metabólico**. Aunque el número de artículos de esta relación tampoco es muy abundante, la evidencia sí es bastante sólida, observándose un mayor riesgo de desarrollar síndrome metabólico en pacientes con la infección (54). Además, el meta-análisis realizado por Upala et al. confirmó la asociación, y observó una probabilidad 1,34 veces mayor de desarrollar síndrome metabólico en pacientes con infección por *H. pylori* (79).

En el caso de Diabetes Mellitus, los resultados obtenidos fueron muy heterogéneos, no pudiéndose establecer una clara asociación entre la enfermedad y *H. pylori*. Sin embargo, tanto el ensayo clínico como los dos recientes meta-análisis obtenidos observaron una clara mejoría en los niveles de la hemoglobina glicosilada en pacientes diabéticos tras el tratamiento erradicador de *H. pylori*, por lo que la bacteria sí podría tener una posible influencia en la homeostasis de la glucosa (60-62).

Aunque según la evidencia científica actual encontrada no se puede establecer una asociación clara entre el grupo de **enfermedades neurológicas** e infección por *H. pylori*, entre estas sí que se observó una posible relación con el desarrollo de la **enfermedad de Parkinson**. Si bien es cierto que el único artículo que estudió la prevalencia de la enfermedad de Parkinson en pacientes *H. pylori* reveló que un porcentaje muy pequeño de los pacientes con la infección presentaban la enfermedad (41), los cuatro meta-análisis obtenidos observaron una prevalencia de enfermedad de Parkinson significativamente mayor en personas con *H. pylori* que en las no infectadas por la bacteria (80-83). Además, dos de los estudios encontrados observaron una mejoría de la sintomatología tras la terapia erradicadora (46,47). También se ha observado que los pacientes con enfermedad de Parkinson que presentan infección por *H. pylori* presentan un curso de la enfermedad más desfavorable que aquellos no infectados, y una peor respuesta al tratamiento farmacológico, requiriendo dosis más elevadas (49). En cuanto a los artículos que estudiaron la relación entre *H. pylori* y la

enfermedad de Alzheimer, tampoco fueron concluyentes, encontrando asociación significativa solamente en uno de ellos (39). La mayoría de estudios no observaron una diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de desarrollo de enfermedad de Alzheimer entre los pacientes infectados con *H. pylori* y los no infectados (40,42-44). Los resultados de los meta-análisis obtenidos fueron también contradictorios, por lo que resulta difícil establecer una verdadera asociación entre *H. pylori* y la enfermedad de Alzheimer (45,84).

Aunque se ha encontrado evidencia bastante sólida para establecer la asociación entre *H. pylori* y enfermedad de Parkinson, síndrome metabólico o hipertensión arterial, la guía Maastricht V/Florence no la considera suficiente como para establecer una recomendación universal de detección y erradicación de *H. pylori* en presencia de estas patologías (14). El consenso de Maastricht V/Florence, publicado en 2017, es la última guía europea realizada sobre el manejo de la infección por *H. pylori*. La gran mayoría de la evidencia científica que relaciona la infección por *H. pylori* con la enfermedad de Parkinson, síndrome metabólico o hipertensión arterial fue publicada de 2017 en adelante. Esta puede ser la razón por la que estas patologías para las que sí se ha encontrado evidencia mediante esta revisión no estén incluidas en la guía.

Respecto a los resultados sobre la relación entre *H. pylori* y el desarrollo de **enfermedades dermatológicas**, no se pudo establecer la prevalencia de las diferentes enfermedades dermatológicas en las personas infectadas por *H. pylori*, ya que los estudios encontrados se limitaron a describir qué proporción de pacientes con la enfermedad resultaban positivos para la infección. Además, este tipo de estudios suponen una evidencia de peor calidad, más aún, tratándose *H. pylori* de una bacteria que infecta a la mitad de la población mundial.

A pesar de ello, sí que se encontró evidencia sólida sobre el desarrollo de **urticaria crónica idiopática** e infección por *H. pylori*. Entre las diferentes manifestaciones dermatológicas relacionadas, ésta fue la enfermedad de la que mayor evidencia se encontró, observando la mayoría de los artículos una asociación estadísticamente significativa (65,67,68). La mejoría en la sintomatología que se observó tras el tratamiento erradicador en los ensayos clínicos y meta-análisis obtenidos refuerza la probabilidad de la asociación (70-73). Se observó también una asociación

estadísticamente significativa entre el desarrollo de psoriasis y rosácea y la infección por *H. pylori*, aunque para que esta asociación fuese sólida requeriría de más estudios, ya que sólo se encontró un estudio observacional de cada una de ellas (65,69). La guía de Maastricht V/Florence tampoco considera la evidencia suficientemente fuerte como para recomendar un cribado *H. pylori* en pacientes que padecen estas patologías dermatológicas.

Un hecho que se ha observado en la mayoría de las manifestaciones es la gran variación de prevalencia de la enfermedad en los pacientes infectados entre unos estudios y otros. Este hecho se puede deber a dos motivos principalmente: el país en el que se realizó el estudio y las características de la muestra. Es destacable el hecho de que la mayoría de los estudios que observaron una alta prevalencia de la enfermedad en pacientes infectados por *H. pylori* sean estudios realizados en países con alta prevalencia de la infección como China, México o Irán (25,29,52,53). En cuanto a las características de la muestra, en esta revisión se están comparando estudios con un número y tamaño de muestra muy diferentes, por lo que los resultados han podido variar. Sería deseable en un futuro próximo que se realizasen estudios de la asociación entre la infección por *H. pylori* y el desarrollo de enfermedades extra-gastrointestinales a nivel europeo y/o estatal para poder compararlo con la evidencia actual.

Curiosamente, aunque la prevalencia de la infección por *H. pylori* no varía entre sexos, algunos artículos han observado una asociación estadísticamente significativa entre ciertas enfermedades solamente en el caso de hombres infectados por *H. pylori*. En el caso de la enfermedad de Alzheimer, dos de los artículos obtenidos observaron una asociación significativa entre la infección por *H. pylori* y la enfermedad solamente en el caso de los hombres (39,42). Un hecho curioso, teniendo en cuenta que la enfermedad de Alzheimer es más prevalente en mujeres. Similarmente, en el caso de la Diabetes Mellitus, uno de los pocos estudios que demostró asociación entre la patología y *H. pylori* lo hizo también solamente en el caso de pacientes masculinos (57).

Finalmente, y en cuanto al objetivo de analizar si se había detectado un perfil de factores de virulencia concreto asociado a enfermedades extra-gastrointestinales específicas no se pudo llegar a ninguna conclusión, ya que la mayoría de los estudios

no realizaron este análisis. Si bien el gen *cagA* y la proteína que codifica se han relacionado y parecen tener un papel fundamental en el desarrollo de las formas gastrointestinales más graves como úlcera péptica, adenocarcinoma y linfoma MALT (9,10), solo se ha observado un posible papel de la proteína CagA en el desarrollo de trombocitopenia inmune primaria y déficit de vitamina B12, únicamente en un estudio para cada enfermedad (33,34). Se observó que una mayor proporción de pacientes con estas patologías estaban infectados por cepas de *H. pylori* que albergaban el gen *cagA*. Además, se observaron niveles significativamente menores de plaquetas y vitamina B12 en estos pacientes, en comparación con aquellos infectados por cepas que no contenían la proteína. En cuanto al posible rol de la proteína CagA en el desarrollo de anemia ferropénica, estudios anteriores a la búsqueda realizada resultan contradictorios. Mientras algunos estudios y ensayos clínicos observaron una mayor prevalencia de anemia en pacientes infectados por cepas de *H. pylori* que contenían CagA, argumentando que a través de esta proteína *H. pylori* podría secuestrar hierro del huésped a través de la proteína (85,86); otros no observaron estas diferencias (87), por lo que resulta complicado valorar el rol de este factor de virulencia en el desarrollo de anemia ferropénica.

En el caso de la Diabetes Mellitus, uno de los artículos también observó una mayor prevalencia de *cagA* en pacientes con la enfermedad (51). Para el resto de patologías estudiadas, no se encontraron artículos recientes que investigaran la presencia de este factor de virulencia; por lo que sería interesante que se realizaran estudios valorando si CagA y/u otros factores de virulencia podrían tener una influencia en el desarrollo de manifestaciones extra-gastrointestinales asociadas a *H. pylori*.

6. CONCLUSIONES

1. Se encontró evidencia científica sólida y reciente sobre la asociación estadísticamente significativa entre la infección por *H. pylori* y el desarrollo de anemia ferropénica y trombocitopenia inmune primaria.
2. Las dos manifestaciones extra-gastrointestinales más prevalentes en pacientes con infección por *H. pylori* fueron la hipertensión arterial y el síndrome metabólico.

3. El factor de virulencia CagA podría estar implicado en el desarrollo de PTI y déficit de vitamina B12 y las adhesinas SabA y VacA en el desarrollo de anemia ferropénica, aunque es necesaria mayor evidencia científica para establecer una asociación sólida.
4. A pesar de que existe evidencia actual sobre la relación entre *H. pylori* y enfermedad de Parkinson, síndrome metabólico, hipertensión arterial y urticaria crónica idiopática; actualmente la guía Maastricht V/Florence sobre el manejo de la infección por *H. pylori* sólo recomienda el cribado y tratamiento de la infección en las enfermedades hematológicas (anemia ferropénica, PTI y déficit de B12).
5. Se debería enfatizar el papel de *H. pylori* como posible causa o cofactor de las enfermedades extra-gastrointestinales con las que se ha encontrado asociación significativa; y actualizar la guía Maastricht V/Florence con la nueva evidencia generada en los últimos años, para un mejor manejo de estas enfermedades por los y las profesionales de la salud.
6. Es necesaria mayor evidencia científica y la realización de estudios a nivel europeo, en especial para revelar si existe o no asociación entre *H. pylori* y aquellas manifestaciones en las que la evidencia es escasa o contradictoria (Diabetes Mellitus, enfermedad de Alzheimer, psoriasis y rosácea); así como para determinar el papel de los factores de virulencia implicados en las enfermedades extra-gastrointestinales.

7. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Marshall B. A Brief History of the Discovery of *Helicobacter pylori*. In: Suzuki H, Warren R, Marshall B, editors. *Helicobacter pylori* Tokyo: Springer; 2016.
- (2) World Health Organization. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 1994;61:64.
- (3) de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health* 2020;8(2):180-190.
- (4) Kotilea K., Bontems P., Touati E. Epidemiology, Diagnosis and Risk Factors of *Helicobacter pylori* Infection. In: Kamiya S. BS, editor. *Helicobacter pylori* in Human Diseases. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 1149 Cham: Springer; 2019.
- (5) Robinson K, Atherton JC. The Spectrum of *Helicobacter*-Mediated Diseases. *Annu Rev Pathol* 2021 -01-24;16:123-144.
- (6) Hooi J, Lai WY, Ng WK, Suen M, Underwood FE. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology* 2017 Aug; 153(2):420-429.
- (7) Kim N. Prevalence and Transmission Routes of *H. pylori*. In: Kim N, editor. *Helicobacter pylori* Singapore: Springer; 2016.
- (8) Santos MLC, de Brito BB, da Silva, Filipe Antônio França, Sampaio MM, Marques HS, Oliveira E Silva N, et al. *Helicobacter pylori* infection: Beyond gastric manifestations. *World J Gastroenterol* 2020 -07-28;26(28):4076-4093.
- (9) Kao C, Sheu B, Wu J. *Helicobacter pylori* infection: An overview of bacterial virulence factors and pathogenesis. *Biomed J* 2016 -02;39(1):14-23.
- (10) de Brito BB, da Silva, Filipe Antônio França, Soares AS, Pereira VA, Santos MLC, Sampaio MM, et al. Pathogenesis and clinical management of *Helicobacter pylori* gastric infection. *World J Gastroenterol* 2019 -10-07;25(37):5578-5589.

- (11) Fernández-Reyes M, Tamayo E, Rojas-Rengifo D, Fischer W, Carrasco-García E, Alonso M, et al. *Helicobacter pylori* pathogenicity and primary antimicrobial resistance in Northern Spain. *Eur J Clin Invest* 2019 -08;49(8):e13150.
- (12) Monack DM, Mueller A, Falkow S. Persistent bacterial infections: the interface of the pathogen and the host immune system. *Nat Rev Microbiol* 2004 -09;2(9):747-765.
- (13) Otero W, Trespalacios AA, Otero L, Vallejo MT, Torres Amaya M, Pardo R, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* en adultos. Guías de práctica clínica basadas en la evidencia 2016.
- (14) Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017 Jan;66(1):6-30.
- (15) Gisbert JP, Molina-Infante J, Amador J, Bermejo F, Bujanda L, Calvet X, et al. IV Conferencia Española de Consenso sobre el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterología y Hepatología* 2016;39(10):697-721.
- (16) Cosme A, Lizasoan J, Montes M, Tamayo E, Alonso H, Mendarte U, et al. Antimicrobial Susceptibility-Guided Therapy Versus Empirical Concomitant Therapy for Eradication of *Helicobacter pylori* in a Region with High Rate of Clarithromycin Resistance. *Helicobacter* 2016 -02;21(1):29-34.
- (17) Vicén Pérez M, Gallego Uriel MJ, Gutiérrez Martín-Arroyo J, Luiz Aguilar A. Revisión de actualización de pautas de tratamiento de *H. pylori*. . *Revista Clínica de Medicina de Familia* 2020;13(1):101-102.
- (18) Kim N. Synopsis of *H. pylori*-Associated Diseases. In: Kim N, editor. *Helicobacter pylori* Singapore: Springer; 2016.
- (19) Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. *Lancet* 2017 -08-05;390(10094):613-624.
- (20) Salar A. Gastric MALT lymphoma and *Helicobacter pylori*. *Med Clin (Barc)* 2019 -01-18;152(2):65-71.

- (21) Gravina AG, Priadko K, Ciamarra P, Granata L, Facchiano A, Miranda A, et al. Extra-Gastric Manifestations of *Helicobacter pylori* Infection. *J Clin Med* 2020 -11-30;9(12).
- (22) Chen S, Ni Y, Liu S. Potential Association of IL1B Polymorphism With Iron Deficiency Risk in Childhood *Helicobacter pylori* Infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66(2):e36-e40.
- (23) Kato S, Osaki T, Kamiya S, Zhang X, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* sabA gene is associated with iron deficiency anemia in childhood and adolescence. *PLoS One* 2017;12(8):e0184046.
- (24) Mendoza E, Duque X, Hernández Franco JI, Reyes Maldonado E, Morán S, Martínez G, et al. Association between Active *H. pylori* Infection and Iron Deficiency Assessed by Serum Hepcidin Levels in School-Age Children. *Nutrients* 2019 -09-07;11(9).
- (25) Haile K, Yemane T, Tesfaye G, Wolde D, Timerga A, Haile A. Anemia and its association with *Helicobacter pylori* infection among adult dyspeptic patients attending Wachemo University Nigist Eleni Mohammad Memorial Referral Hospital, Southwest Ethiopia: A cross-sectional study. *PLoS One* 2021;16(1):e0245168.
- (26) Hou B, Zhang M, Liu M, Dai W, Lin Y, Li Y, et al. Association of active *Helicobacter pylori* infection and anemia in elderly males. *BMC Infect Dis* 2019 -3-5;19(228).
- (27) Xu M, Cao B, Yuan B, Yin J, Liu L, Lu Q. Association of anaemia with *Helicobacter pylori* infection: a retrospective study. *Sci Rep* 2017 -10-18;7(1):13434.
- (28) Tseng DS, Li D, Cholleti SM, Wei JC, Jodesty Y, Pham H. Effect of *Helicobacter pylori* Treatment on Unexplained Iron Deficiency Anemia. *Permanente journal* 2019;23:18-195.
- (29) Zahmatkeshan M, Karimi M, Geramizadeh B, Eslaminasab S, Esmailnejad A, Safarpour AR. Association between *Helicobacter pylori* Infection and Iron Deficiency Anemia in School-aged Iranian Children. *Indian Pediatr* 2019 -05-15;56(5):387-389.

- (30) Sultan S, Irfan SM, Kaker J, Hasan M. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication as an upfront treatment of secondary immune thrombocytopenia: an experience from Pakistan. *Med J Malaysia* 2016 -04;71(2):53-56.
- (31) Wu S, Kuo H, Huang W, Huang Y, Chiou Y, Chang Y, et al. Incidence, clinical characteristics, and associated diseases in patients with immune thrombocytopenia: A nationwide population-based study in Taiwan. *Thromb Res* 2018 -04;164:90-95.
- (32) Baxendell K, Walelign S, Tesfaye M, Wordofa M, Abera D, Mesfin A, et al. Association between infection with *Helicobacter pylori* and platelet indices among school-aged children in central Ethiopia: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2019 -04-08;9(4):e027748.
- (33) Sibanda N, Blacklock H, Zang I, Kendrick C. *Helicobacter pylori* infection and the platelet count. *New Zealand Journal of Medical Laboratory Science* 2016 -11;70:96-100.
- (34) Ulasoglu C, Temiz HE, Sağlam ZA. The Relation of Cytotoxin-Associated Gene-A Seropositivity with Vitamin B12 Deficiency in *Helicobacter pylori*-Positive Patients. *Biomed Res Int* 2019;2019:1450536.
- (35) Mwafy SN, Afana WM. Hematological parameters, serum iron and vitamin B12 levels in hospitalized Palestinian adult patients infected with *Helicobacter pylori*: a case-control study. *Hematol Transfus Cell Ther* 2018 Apr-Jun;40(2):160-165.
- (36) Sapmaz F, Başıyigit S, Kalkan İH, Kısa Ü, Kavak EE, Güliter S. The impact of *Helicobacter pylori* eradication on serum hepcidin-25 level and iron parameters in patients with iron deficiency anemia. *Wien Klin Wochenschr* 2016 -05;128(9-10):335-340.
- (37) Hwang JJ, Lee DH, Yoon H, Shin CM, Park YS, Kim N. The Effects of *Helicobacter pylori* Eradication Therapy for Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Gut Liver* 2016 -5;10(3):356-361.
- (38) Lee A, Hong J, Chung H, Koh Y, Cho S, Byun JM, et al. *Helicobacter pylori* eradication affects platelet count recovery in immune thrombocytopenia. *Sci Rep* 2020 -6-10;10.

- (39) Beydoun MA, Beydoun HA, Elbejjani M, Dore GA, Zonderman AB. *Helicobacter pylori* seropositivity and its association with incident all-cause and Alzheimer's disease dementia in large national surveys. *Alzheimers Dement* 2018 -09;14(9):1148-1158.
- (40) Fani L, Wolters FJ, Ikram MK, Bruno MJ, Hofman A, Koudstaal PJ, et al. *Helicobacter pylori* and the risk of dementia: A population-based study. *Alzheimers Dement* 2018 -10;14(10):1377-1382.
- (41) Huang H, Wang J, Lei W, Chen C, Chang C, Liou L. *Helicobacter pylori* infection is associated with an increased risk of Parkinson's disease: A population-based retrospective cohort study. *Parkinsonism Relat Disord* 2018 -02;47:26-31.
- (42) Park J, Kim TJ, Song JH, Jang H, Kim JS, Kang SH, et al. *Helicobacter pylori* Infection Is Associated with Neurodegeneration in Cognitively Normal Men. *J Alzheimers Dis* 2021;82(4):1591-1599.
- (43) Rezvani F, Sayadnasiri M, Rezaei O. The study of memory and executive dysfunction in patients infected with *Helicobacter pylori*. *Neurol Res* 2017 -11;39(11):953-958.
- (44) Zilli EM, O'Donnell A, Salinas J, Aparicio HJ, Gonzales MM, Jacob M, et al. Herpes Labialis, Chlamydomphila pneumoniae, *Helicobacter pylori*, and Cytomegalovirus Infections and Risk of Dementia: The Framingham Heart Study. *J Alzheimers Dis* 2021;82(2):593-605.
- (45) Liu N, Sun J, Jiang X, Li H. *Helicobacter pylori* infection and risk for developing dementia: an evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies. *Aging (Albany NY)* 2021 -09-24;13(18):22571-22587.
- (46) Liu H, Su W, Li S, Du W, Ma X, Jin Y, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection might improve clinical status of patients with Parkinson's disease, especially on bradykinesia. *Clin Neurol Neurosurg* 2017 -09;160:101-104.
- (47) Lolekha P, Sriphanom T, Vilaichone R. *Helicobacter pylori* eradication improves motor fluctuations in advanced Parkinson's disease patients: A prospective cohort study (HP-PD trial). *PLoS One* 2021;16(5):e0251042.

- (48) Suwarnalata G, Tan AH, Isa H, Gudimella R, Anwar A, Loke MF, et al. Augmentation of Autoantibodies by *Helicobacter pylori* in Parkinson's Disease Patients May Be Linked to Greater Severity. PLoS One 2016;11(4):e0153725.
- (49) Nyholm D, Hellström PM. Effects of *Helicobacter pylori* on Levodopa Pharmacokinetics. J Parkinsons Dis 2021;11(1):61-69.
- (50) Pyo JH, Lee H, Choi SC, Cho SJ, Choi Y, Min YW, et al. Lack of Association between Past *Helicobacter pylori* Infection and Diabetes: A Two-Cohort Study. Nutrients 2019 -08-12;11(8).
- (51) Mortazavi E, Eslami B, Aghahosseini P, Ahron F, Amininejad A, Mahmoodi S, et al. Association of Mannose-Binding Lectin rs1800450 and Tumor Necrotic Factor- α rs1800620 Polymorphism with *Helicobacter pylori* in Type II Diabetes Mellitus. Monoclon Antib Immunodiagn Immunother 2017 -10;36(5):236-241.
- (52) Wan Z, Hu L, Hu M, Lei X, Huang Y, Lv Y. *Helicobacter pylori* infection and prevalence of high blood pressure among Chinese adults. J Hum Hypertens 2018 -02;32(2):158-164.
- (53) Xiong X, Chen J, He M, Wu T, Yang H. *Helicobacter pylori* infection and the prevalence of hypertension in Chinese adults: The Dongfeng-Tongji cohort. J Clin Hypertens (Greenwich) 2020 -08;22(8):1389-1395.
- (54) Chen L, Chien C, Hsieh C, Chang L, Huang M, Huang W, et al. The Associations Between *Helicobacter pylori* Infection, Serum Vitamin D, and Metabolic Syndrome: A Community-Based Study. Medicine (Baltimore) 2016 -05;95(18):e3616.
- (55) Lim SH, Kim N, Kwon JW, Kim SE, Baik GH, Lee JY, et al. Positive Association Between *Helicobacter pylori* Infection and Metabolic Syndrome in a Korean Population: A Multicenter Nationwide Study. Dig Dis Sci 2019 -08;64(8):2219-2230.
- (56) Kouitcheu Mabeku LB, Noundjeu Ngamga ML, Leundji H. *Helicobacter pylori* infection, a risk factor for Type 2 diabetes mellitus: a hospital-based cross-sectional study among dyspeptic patients in Douala-Cameroon. Sci Rep 2020 -07-22;10(1):12141.

- (57) Chen Y, Fang W, Wang C, Kao T, Chang Y, Wu C, et al. *Helicobacter pylori* infection increases risk of incident metabolic syndrome and diabetes: A cohort study. PLoS One 2019;14(2):e0208913.
- (58) Cheng K, Yang Y, Hung H, Lin C, Wu C, Hung M, et al. *Helicobacter pylori* eradication improves glycemic control in type 2 diabetes patients with asymptomatic active *Helicobacter pylori* infection. J Diabetes Investig 2019 -07;10(4):1092-1101.
- (59) Alzahrani S, Nelson J, Moss SF, Paulus JK, Knowler WC, Pittas AG. *H. pylori* seroprevalence and risk of diabetes: An ancillary case-control study nested in the diabetes prevention program. J Diabetes Complications 2017 -10;31(10):1515-1520.
- (60) Bonfigli AR, Boemi M, Festa R, Bonazzi P, Brandoni G, Spazzafumo L, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the effect of *Helicobacter pylori* eradication on glucose homeostasis in type 2 diabetic patients. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2016 -10;26(10):893-898.
- (61) Chen J, Xing Y, Zhao L, Ma H. The Association between *Helicobacter pylori* Infection and Glycated Hemoglobin A in Diabetes: A Meta-Analysis. J Diabetes Res 2019;2019:3705264.
- (62) Song X, Cai C, Jin Q, Chen X, Yu C. The efficacy of *Helicobacter pylori* eradication in diabetics and its effect on glycemic control: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2021 -04;26(2):e12781.
- (63) Huang M, Zhu L, Jin Y, Fang Z, Chen Y, Yao Y. Association between *Helicobacter pylori* Infection and Systemic Arterial Hypertension: A Meta-Analysis. Arq Bras Cardiol 2021 -10;117(4):626-636.
- (64) Kohli S, Mahajan V, Rana B, Mehta K, Raina R, Chauhan P, et al. Clinicoepidemiologic Features of Chronic Urticaria in Patients with versus without Subclinical *Helicobacter pylori* Infection: A Cross-Sectional Study of 150 Patients. International archives of allergy and immunology 2018 January 19;:175.
- (65) AlBalbeesi A, Alsalman H, Alotaibi H, Halawani M, Almukhadeb E, Alsaif F, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection Among Rosacea and Chronic Spontaneous Urticaria Patients in a Tertiary Hospital in Riyadh, Saudi Arabia. Cureus 2021 -08;13(8):e17617.

- (66) Guo Y, Li H, Zhu W, Li Z. Role of *Helicobacter pylori* Eradication in Chronic Spontaneous Urticaria: A Propensity Score Matching Analysis. Clin Cosmet Investig Dermatol 2021;14:129-136.
- (67) Dennis MF, Mavura DR, Kini L, Philemon R, Masenga EJ. Association between Chronic Urticaria and *Helicobacter pylori* Infection among Patients Attending a Tertiary Hospital in Tanzania. Dermatol Res Pract 2020;2020:5932038.
- (68) Tan R, Sun H, Zhang W, Yuan H, Li B, Yan H, et al. A 21-35 kDa Mixed Protein Component from *Helicobacter pylori* Activates Mast Cells Effectively in Chronic Spontaneous Urticaria. *Helicobacter* 2016 -12;21(6):565-574.
- (69) Mesquita PMD, Diogo A, Jorge MT, Berbert, Alceu Luiz Camargo Villela, Mantese, Sônia Antunes de Oliveira, Rodrigues JJ. Relationship of *Helicobacter pylori* seroprevalence with the occurrence and severity of psoriasis. An Bras Dermatol 2017 Jan-Feb;92(1):52-57.
- (70) Elhendawy M, Hagra MM, Soliman SS, Shaker ESE. Positive Effect of *Helicobacter pylori* Treatment on Outcome of Patients With Chronic Spontaneous Urticaria. Am J Clin Pathol 2021 -02-11;155(3):405-411.
- (71) Pawłowicz R, Wytrychowski K, Panaszek B. Eradication of *Helicobacter pylori*, as add-on therapy, has a significant, but temporary influence on recovery in chronic idiopathic urticaria: a placebo-controlled, double blind trial in the Polish population. Postepy Dermatol Alergol 2018 -04;35(2):151-155.
- (72) Kim HJ, Kim Y, Lee HJ, Hong JY, Park AY, Chung EH, et al. Systematic review and meta-analysis: Effect of *Helicobacter pylori* eradication on chronic spontaneous urticaria. *Helicobacter* 2019 -12;24(6):e12661.
- (73) Watanabe J, Shimamoto J, Kotani K. The Effects of Antibiotics for *Helicobacter pylori* Eradication or Dapsone on Chronic Spontaneous Urticaria: A Systematic Review and Meta-Analysis. Antibiotics (Basel) 2021 -02-04;10(2).
- (74) Yong WC, Upala S, Sanguankeo A. Association between Psoriasis and *Helicobacter pylori* Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. Indian J Dermatol 2018 May-Jun;63(3):193-200.

- (75) Yu M, Zhang R, Ni P, Chen S, Duan G. *Helicobacter pylori* Infection and Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas)* 2019 -09-26;55(10).
- (76) Saleh P, Naghavi-Behzad M, Herizchi H, Mokhtari F, Mirza-Aghazadeh-Attari M, Piri R. Effects of *Helicobacter pylori* treatment on rosacea: A single-arm clinical trial study. *J Dermatol* 2017 -09;44(9):1033-1037.
- (77) Jørgensen A-HR, Egeberg A, Gideonsson R, Weinstock LB, Thyssen EP, Thyssen JP. Rosacea is associated with *Helicobacter pylori*: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017 Jun 9;31(12):2010–5.
- (78) Hudak L, Jaraisy A, Haj S, Muhsen K. An updated systematic review and meta-analysis on the association between *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency anemia. *Helicobacter* 2017 -02;22(1).
- (79) Upala S, Jaruvongvanich V, Riangwiwat T, Jaruvongvanich S, Sanguankeo A. Association between *Helicobacter pylori* infection and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Dig Dis* 2016 -07;17(7):433-440.
- (80) Bai F, Li X. Association of *Helicobacter pylori* treatment with Parkinsonism and related disorders: A systematic review and meta-analysis. *Life Sci* 2021 -09-15;281:119767.
- (81) Shen X, Yang H, Wu Y, Zhang D, Jiang H. Meta-analysis: Association of *Helicobacter pylori* infection with Parkinson's diseases. *Helicobacter* 2017 -10;22(5).
- (82) Dardiotis E, Tsouris Z, Mentis AA, Siokas V, Michalopoulou A, Sokratous M, et al. *H. pylori* and Parkinson's disease: Meta-analyses including clinical severity. *Clin Neurol Neurosurg* 2018 -12;175:16-24.
- (83) Zhong R, Chen Q, Zhang X, Li M, Lin W. *Helicobacter pylori* infection is associated with a poor response to levodopa in patients with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2022 -02;269(2):703-711.
- (84) Fu P, Gao M, Yung KKL. Association of Intestinal Disorders with Parkinson's Disease and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *ACS Chem Neurosci* 2020 -02-05;11(3):395-405.

- (85) Cardenas VM, Prieto-Jimenez CA, Mulla ZD. *Helicobacter pylori* eradication and change in markers of iron stores among non-iron- deficient children in El Paso, Texas: an etiologic intervention study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52:326–332.
- (86) Boyanova L. Role of *Helicobacter pylori* virulence factors for iron acquisition from gastric epithelial cells of the host and impact on bacterial colonization. *Future Microbiology.* 2011;6(8):843-846.
- (87) Miernyk K, Bruden D, Zanis C, et al. The effect of *Helicobacter pylori* infection on iron stores and iron deficiency in Urban Alaska native adults. *Helicobacter.* 2013;18:222–228.