

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

“Infección por *Helicobacter pylori* asociada a Preeclampsia: Una revisión sistemática”

Área de Investigación:

Mortalidad Materna e Infantil

Autor:

Valverde Vergaray, Chilanny Clemencia

Asesor:

Alarcón Gutiérrez, Christian Giuseppe

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-8443-3238>

Jurado Evaluador:

Presidente: Alcántara Figueroa, Christian Eduardo

Secretario: Castañeda Cuba, Luis Enrique

Vocal: Urteaga Vargas, Patricia

Trujillo – Perú

2023

Fecha de Sustentación: 06/03/2023

ÍNDICE

DEDICATORIA.....	3
AGRADECIMIENTOS	4
RESUMEN.....	5
ABSTRACT	7
I. INTRODUCCIÓN.....	9
1. Enunciado del problema.....	13
2. Objetivos.....	13
2.1. Principal	13
2.2. Específicos.....	13
3. Hipótesis.....	13
II. MATERIAL Y MÉTODOS	13
2.1. Tipo y Diseño de investigación	13
2.2. Métodos de búsqueda.....	14
2.3. Criterios para la consideración de los estudios.....	14
2.4. Colección de datos.....	14
III. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES.....	15
IV. ASPECTOS ÉTICOS.....	17
V. RESULTADOS.....	17
A. Selección de estudios	18
Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA para la selección de estudios.....	18
Tabla 2. Descripción de los estudios incluidos	19
Tabla 3. Descripción de los estudios incluidos (presencia vs ausencia de Preeclampsia).....	21
Tabla 4. Características de los estudios excluidos	22
B. Características de estudios incluidos	23
C. Estudios excluidos	23
D. Análisis del riesgo de sesgo.....	23
E. Asociación entre <i>Helicobacter pylori</i> y Preeclampsia	24
VI.DISCUSIÓN	26
VII.CONCLUSIONES	29
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30
IX. ANEXOS	36

DEDICATORIA

A mis padres Ivan Valverde Peña y Olivia Vergaray Bogarin por su apoyo incondicional en cada paso que doy. Gracias, este trabajo es por y para ustedes.

Los amo.

A mis grandes maestros por compartir sus conocimientos y sus consejos que me ayudaron a crecer como persona y profesionalmente.

A mis amigos y compañeros que conocí durante el periodo universitario, por acompañarme y festejar juntos nuestros logros en cada paso que damos.

AGRADECIMIENTOS

*A Dios por iluminarme y darme la sabiduría correspondiente durante este proceso
en esta hermosa carrera.*

A mi familia y amigos por ser parte de este paso en mi vida profesional.

RESUMEN

Introducción: La Preeclampsia es una de las más importantes complicaciones del embarazo asociada a morbilidad materna y perinatal (1). La etiología de la preeclampsia es multifactorial, como la infección por *Helicobacter pylori*, cuya afección se debe a su alta virulencia que favorece la patogenia durante el embarazo a través de diferentes mecanismos (6,7). Por lo tanto, la erradicación temprana de *Helicobacter pylori* puede reducir la incidencia de preeclampsia o podría atenuar la gravedad de la clínica como también disminuir la morbilidad y mortalidad perinatal relacionada (12,16)

Objetivo: Determinar la asociación entre la infección causada por *Helicobacter pylori* y la preeclampsia.

Métodos: Revisión sistemática de estudios primarios que cumplan con los criterios de exclusión e inclusión mediante la búsqueda en 6 bases de datos: Pubmed, Scopus, The Web of Science, Ebsco, ScienceDirect y BVS. Asimismo, se tomaron en cuenta a las variables dependiente, independiente y las intervinientes.

Resultados: Se realizó una búsqueda en las bases de datos, por lo que se obtuvo un total de 349 artículos. Se ordenaron y clasificaron de acuerdo con el modelo PRISMA 2020, de los cuales se excluyeron 158 artículos duplicados, por consiguiente, de los 191 artículos restantes, se seleccionaron por títulos y resúmenes como también los que no corresponden a la pregunta PICO por lo que se eliminaron 172 artículos. De los 19 restantes se analizaron los textos completos y se eliminaron 9 artículos, quedando 10 estudios incluidos en la revisión sistemática y meta-análisis.

Conclusiones: Se encontró determinar la asociación estadísticamente significativa entre la presencia de *Helicobacter pylori* y la preeclampsia, dado que la infección bacteriana inducía en algunas pacientes embarazadas a desarrollar preeclampsia.

Palabras clave: Factor de riesgo, *Helicobacter pylori*, preeclampsia.

ABSTRACT

Introduction: Preeclampsia is one of the most important complications of pregnancy associated with maternal and perinatal morbidity and mortality (1). The etiology of preeclampsia is multifactorial, such as *Helicobacter pylori* infection, whose condition is due to its high virulence that favors pathogenesis during pregnancy through different mechanisms (6,7). Therefore, the early eradication of *Helicobacter pylori* can reduce the incidence of preeclampsia or could attenuate the severity of the symptoms as well as decrease related perinatal morbidity and mortality (12,16).

Objective: To determine the association between infection caused by *Helicobacter pylori* and preeclampsia.

Methods: Systematic review of primary studies that meet the exclusion and inclusion criteria by searching 6 databases: Pubmed, Scopus, The Web of Science, Ebsco, ScienceDirect and BVS. Likewise, the dependent, independent and intervening variables were taken into account.

Results: A search was carried out in the databases, obtaining a total of 349 articles. They were ordered and classified according to the PRISMA 2020 model, of which 158 duplicate articles were excluded, therefore, of the remaining 191 articles, they were selected by titles and abstracts as well as those that did not correspond to the PICO question, therefore 172 were eliminated. articles. Of the remaining 19, the full texts were analyzed and 9 articles were eliminated, leaving 10 studies included in the systematic review and meta-analysis.

Conclusions: It was found to determine the statistically significant association

between the presence of *Helicobacter pylori* and preeclampsia, since the infection bacterial infection induced preeclampsia in some pregnant patients.

Keywords: Risk factor, *Helicobacter pylori*, Preeclampsia.

I. INTRODUCCIÓN

La Preeclampsia es una de las más importantes complicaciones del embarazo asociada a morbilidad y mortalidad materna y fetal, cuya definición es la existencia de hipertensión arterial vinculada a proteinuria de nueva aparición después de las 20 semanas de gestación, ocasionando una disfunción multiorgánica e incluso puede ocasionar la muerte (1)(2). Además, se ha demostrado que mujeres con preeclampsia tienen un mayor riesgo de cardiopatía isquémica y muerte por causas cardiovasculares en el futuro (3).

La etiología de la preeclampsia es multifactorial, aunque se encuentra principalmente relacionada a la presencia de trastornos predisponentes como la hipertensión arterial crónica, obesidad y diabetes mellitus. Asimismo, se encuentra vinculada a embarazos múltiples, primiparidad, edad materna avanzada, raza, etnia (por ejemplo, mujeres afroamericanas y de filipinas), nivel socioeconómico bajo y factores genéticos (4,5). De la misma manera, presenta como factor agravante a la participación de la respuesta inflamatoria sistémica desarrollada en la preeclampsia, así como el vínculo epidemiológico como las infecciones bacterianas, virales y parasitarias maternas (*Citomegalovirus*, *Chlamydia pneumoniae*, *Plasmodium* y *Helicobacter pylori*) (6–8).

A pesar de que su etiopatogenia es aún objetivo de estudio, se plantea diversas hipótesis, principalmente por una implantación placentaria anormal, la reducción de la capacidad de la circulación útero-placentaria causada por una inadecuada invasión celular y la remodelación de las arterias espirales por células trofoblásticas extravelosas, la cual origina una respuesta inflamatoria materna altamente exagerada, disfunción endotelial y plaquetaria e hipercoagulabilidad con vasoespasmo generalizado que podría desencadenar la preeclampsia (4).

La preeclampsia a nivel de la población general afecta el 2-8% de todos los embarazos, y causa aproximadamente 50 000 muertes maternas por año, con mayor incidencia en países occidentales (1,9). En Perú, los trastornos hipertensivos, incluido la preeclampsia, son la primera causa directa de muerte materna reportado en el año 2020 por El Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades del Perú (10).

El *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), bacteria gramnegativa, espiralado, cuya infección puede causar una enfermedad digestiva (úlceras pépticas, adenocarcinoma y linfoma gástrico MALT) como también puede asociarse con patologías extradigestivas (enfermedades cardiovasculares, hematológicas, respiratorias, neurológicas, etc.)

(7,11,12). Y también las relacionadas con el embarazo como la Preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino, parto prematuro, bajo peso al nacer, aborto espontáneo, diabetes gestacional, hiperémesis del embarazo, anemia ferropénica y muerte fetal (13–15).

La infección por *H. pylori* se adquiere con mayor frecuencia en diferentes regiones geográficas y grupos étnicos con un nivel socioeconómico e higiénico bajo, con respecto a la edad, antes del embarazo usualmente en la infancia, a través de una transmisión por vía fecal-oral, oral-oral o gastro-oral ocasionando así una gastritis aguda que puede convertirse en una infección crónica si esta no es tratada en su momento. Por lo tanto, durante el embarazo la infección es influenciada por los cambios hormonales e inmunológicos y de este modo podrían activar la infección latente, contribuyendo a la clínica de la preeclampsia (4,16,17).

Adquirir una infección por *H. pylori*, debido a su alta virulencia puede favorecer en la patogenia de diversos trastornos relacionados con el embarazo a través de diferentes mecanismos que incluyen el agotamiento de micronutrientes, la estimulación de la liberación de citocinas proinflamatorias, el estrés oxidativo, la activación plaquetaria y la consecuente trombocitosis. Asimismo, intensificar una respuesta inflamatoria sistemática y la disfunción endotelial típica de la preeclampsia (6,7,16). Además puede dañar los vasos sanguíneos de manera indirecta, es decir, aumentando los niveles sistémicos de citoquinas como: TNF- α , activador de monocitos/macrófagos, proteína C reactiva (PCR), IL-6, 8 y 18; asimismo un alto recuento de leucocitos y neutrófilos, que pueden desencadenar la activación de la cascada de coagulación (11,14,18).

Den Hollander WJ, et al., demuestran una asociación más fuerte en casos de cepas positivas para Antígeno CagA, indicador de virulencia de *H. pylori*, porque se asocia con niveles más elevados de células inflamatorias y mediadores inflamatorios en comparación con las cepas negativas para CagA (12), por lo que los anticuerpos anti-CagA pueden originar una reacción cruzada con los antígenos (β -actina) en la superficie de células del trofoblasto, desencadenando un deterioro funcional en términos de invasión celular, lesión endotelial y alterar el fenómeno de implantación placentaria, el cual depende del aumento del título de anticuerpos anti-CagA durante en el embarazo y de esta manera este patógeno puede contribuir en el desarrollo de preeclampsia (6,8,11,18). Existen otras proteínas expresadas en la bacteria como la toxina VacA, IceA, etc., que están vinculadas a una respuesta

humoral y la subsecuente producción de autoanticuerpos que reaccionan de forma cruzada con las propias células (4,19).

Aksoy et al. y Davì et al. demuestran la presencia de peróxidos de lípidos en gestantes infectadas por *H. pylori*, los cuales circulan en mayores cantidades y pueden mediar el daño de las células endoteliales maternas. Estos hallazgos hacen indicar que el *H. pylori* puede ser una de las causas de los niveles altos de malondialdehído sérico en preeclampsia. Todos estos mecanismos pueden sugerir la fisiopatología de la infección por *H. pylori* en la aparición de la preeclampsia (20–22).

Por consiguiente, mediante exámenes de detección de la infección de *H. pylori* o un tratamiento eficaz antes del embarazo, se lograría disminuir la incidencia de Preeclampsia. Por otro lado, sería preferible identificar las dianas terapéuticas específicas relacionadas con *H. pylori* para beneficiar la prevención y el tratamiento de la inflamación severa de la preeclampsia asociada con la infección por *H. pylori* (6,19,23).

La erradicación temprana de *H. pylori* puede reducir la incidencia de preeclampsia o podría atenuar la gravedad de la presentación clínica como también disminuir la morbilidad y mortalidad perinatal relacionada. Además, el cribado de la infección por *H. pylori* podría extenderse a la población femenina fértil de manera general (12,16).

Tsegaye et al., 2022, en Etiopía, evaluaron la magnitud de la enfermedad causada por *H. pylori* y la preeclampsia. La muestra se compuso por 93 casos y 187 controles, a las que se les evaluó con un examen de heces para buscar la bacteria. La prevalencia general de *H. pylori* fue del 38,9 % y, de este grupo, el 54,3 % fue reportado en los casos y en el 31,1 % de los controles. Se concluyó que la *H. pylori* presentó una asociación estadísticamente significativa con la preeclampsia, recomendando explorar a fondo esta problemática (24).

Den Hollander WJ.,2017 en Rotterdam, aplicaron un estudio retrospectivo con el objetivo planteado de evaluar la asociación presente entre la colonización por *H. pylori* y las complicaciones por preeclampsia, partos prematuros espontáneos y recién nacidos pequeños para la edad gestacional. La muestra estuvo conformada por 6348 mujeres embarazadas. El 46 % de la muestra dio positivo a *H. pylori*,

mientras que el 15 % presentó alguna de las complicaciones estudiadas, entre ellas la preeclampsia. Con estos resultados concluyeron que, presentar la bacteria en el organismo es un factor de riesgo para la preeclampsia y el parto prematuro espontáneo (OR:1,49; IC 95%: 1,05-2,12) (12).

Di Simone et al.,2016, aplicaron un estudio retrospectivo con el objetivo de analizar la relación presente entre la infección causada por *H. pylori* y la gravedad de la preeclampsia. La muestra se conformó por 93 embarazadas con preeclampsia y 87 mujeres sanas. El 57 % de los casos presentó una mayor incidencia de la infección por *H. pylori*, a diferencia de los controles, en el que se reportó solo en el 33,3 % (OR: 2.72; IC del 95% 1.51-4.92). La seropositividad para las cepas de Hp CagA positivas fue del 45.2% en mujeres con diagnóstico de preeclampsia frente al 13,7% en los controles (OR: 5.17, IC del 95%: 2.55-10.51). Asimismo, se vinculó al proceso infeccioso con anomalías en las arterias uterinas, concluyendo que existe una relación entre esta enfermedad y la preeclampsia, orientada por el deterioro de los vasos sanguíneos de la placenta (4).

Ahmed MA. 2015 en Sudán, aplicaron un estudio retrospectivo, con el objetivo de analizar el vínculo entre *C. trachomatis* y *H. pylori* con preeclampsia en mujeres sudanesas durante el periodo de febrero a agosto de ese año. 31 y 62 embarazadas presentaron preeclampsia severa y leve, respectivamente. Asimismo, el 86 % de los casos presentaron a *H. pylori*, a diferencia de los controles 55,9% (OR= 4,933, IC del 95%= 2.082-11.692, P<0.001), se concluyó que la preeclampsia se encontraba asociadas a *H. pylori* (8).

ÜSTÜN Y.,2010 en Turquía, Un estudio retrospectivo, se estudió a 40 embarazadas con preeclampsia y 40 embarazadas normotensas de edad e IMC similares en el 3er trimestre de gestación, se midieron IgA de *H. pylori* y la concentración de PCR y TNF- α , se evidenció una significativa tasa de positividad para *H. pylori* IgA al igual que niveles altos de PCR y TNF- α en gestantes con preeclampsia seropositivas a diferencia de las gestantes control seronegativas (11).

Ponzetto A., 2006 en Italia, un estudio retrospectivo reveló que el 51% de mujeres con preeclampsia son seropositivas para *H. pylori* a diferencia con el 31,9% de

mujeres sin preeclampsia (OR: 2,668; P=0,003). La diferencia fue mayor para la seropositividad de CagA (80,9% en mujeres con preeclampsia y 14,9% en mujeres sin preeclampsia) (OR: 26,035; IC95%: 8,193-82,72; P<0,001) (3).

1. Enunciado del problema:

¿Existe una asociación entre la infección por *Helicobacter pylori* y la preeclampsia?

2. Objetivos:

2.1. Objetivo principal:

Determinar la asociación entre la infección por *Helicobacter pylori* y la preeclampsia.

2.2. Objetivos específicos:

- Explorar sistemáticamente en Pubmed, Scopus, The Web of Science, Ebsco, ScienceDirect y BVS, e identificar los estudios primarios relacionados con la pregunta de investigación.
- Precisar el grado de heterogeneidad entre los estudios primarios.
- Desarrollar un análisis de los resultados obtenidos de los estudios primarios identificados.

3. Hipótesis

Hipótesis alterna (H_a):

Existe una asociación entre la infección por *Helicobacter pylori* y la preeclampsia

Hipótesis nula (H₀):

No existe una asociación entre la infección por *Helicobacter pylori* la preeclampsia

II. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. Tipo y diseño de Investigación

El presente estudio es una revisión sistemática, donde se evaluaron estudios primarios ya publicados acerca de la relación entre la infección por *Helicobacter pylori* y la consecuente preeclampsia en mujeres embarazadas.

2.2. Métodos de búsqueda

Se recolectó e identificó los estudios primarios usando la estrategia de búsqueda electrónica que respondan a la pregunta PICO (Anexo 01), aplicados en distintas bases de datos de literatura médica como Pubmed, Scopus, The Web of Science, Ebsco, ScienceDirect y BVS. Los artículos recopilados se descargaron y se almacenaron en el software EndNote 20. No hubo limitaciones en cuanto al idioma o la fecha de publicación.

2.3. Criterios para la consideración de los estudios:

Criterios de inclusión:

- Estudios que entren en la categoría de Transversales analíticos, cohortes, casos y controles.
- Sin restricciones de idioma o fecha de los estudios.
- Población: Estudios que se enfoquen en la variable de exposición y la variable desenlace en gestantes.
- Intervención: Infección por *Helicobacter pylori* (+) durante la gestación
- Desenlace: Preeclampsia

Criterios de exclusión

- Estudios que entren en la categoría de Revisiones sistemáticas, editoriales, artículos de revisión, reporte y series de casos, cartas al editor.
- Población: Estudios primarios que en su población consideren comorbilidad materna como Hipertensión arterial, Diabetes Mellitus, Enfermedad renal o hepática, trastornos endocrinos o metabólicos y Lupus eritematoso.

2.4. Colección de datos:

- a) **Selección de Estudios:** Se utilizó el programa Rayyan QCRI, con el que se agruparon todos los estudios recopilados en una sola base de datos. Tras ello, se eliminaron los estudios duplicados que fueron reportados

en la base de datos, a través del cribado. Posteriormente los investigadores revisaron de forma individual el título y resumen de cada artículo, seleccionando aquellos que respondían a la pregunta PICO. De los artículos seleccionados se buscaron y evaluaron los textos completos teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión. Los restantes son los estudios incluidos, los que forman parte de la revisión sistemática. Los resultados y cualquier discrepancia se consultaron con el tercer investigador (CSR).

Se informó siguiendo las recomendaciones del diagrama PRISMA 2020 para revisiones sistemáticas y metaanálisis.
(27)

- b) Extracción y manejo de datos:** De los estudios incluidos se extrajeron los datos elegibles, considerando los criterios de inclusión y exclusión, a través de un formulario creado en el software Microsoft Excel 2016 mediante tablas, de acuerdo con las variables intervinientes. Los datos que se extrajeron de cada estudio fueron: Nombre del autor, año, tipo de investigación, país, número de participantes, infección por *Helicobacter pylori*, Preeclampsia y el de variables intervinientes como edad materna, edad gestacional, paridad y nivel socioeconómico. Esta información fue extraída de los métodos, resultados, discusión y conclusiones de los estudios. Cualquier diferencia en la selección de datos se consultó y resolvió con el tercer investigador (CSR).
- c) Análisis de riesgo de sesgos:** Dos investigadores evaluaron de forma independiente el riesgo de sesgo mediante el uso de la herramienta Newcastle Ottawa Scale (NOS). Los desacuerdos se discutieron con un tercer investigador (CSR). El NOS por dominio y estudio se describió como bajo y alto.
- d) Plán de análisis:** En el presente trabajo se realizó un

estudio de meta-análisis con la finalidad de determinar si la infección por *Helicobacter pylori* está asociada a la Preeclampsia, para lo cual se ejecutó el modelo de efectos aleatorios con Mantel-Haenszel. Para los resultados dicotómicos se evaluaron el Odds Ratio (OR) con intervalo de confianza (IC) del 95%. La heterogeneidad estadística de los efectos entre los estudios se evaluó mediante el índice I^2 , con valores correspondientes a niveles de heterogeneidad bajo (<30%), medio (30-60%) y alto (> 60%). Para procesar los datos se utilizó el software R 4.2.1 con la librería "metafor".

III. DEFINICIÓN OPERACIONAL

Tabla 1. Definición operacional de variables

VARIABLE	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
EXPOSICIÓN			
Infección por <i>Helicobacter pylori</i>	Cualitativa	Nominal	Resultados positivos a través de los métodos de detección de infección para <i>H. pylori</i> , como el antígeno fecal de <i>H. pylori</i> (CagA) y el anti - <i>H. pylori</i> IgG e IgA realizado en gestantes 0: No 1: Si
DESENLANCE			
Preeclampsia	Cualitativa	Nominal	Mujeres embarazadas con hipertensión arterial (presión arterial sistólica \geq 140 mmHg o presión arterial diastólica \geq 90 mmHg) a partir de las 20 semanas de gestación además de proteinuria (\geq 300 mg de proteínas en muestra de orina de 24 horas o \geq 2+ en la tira reactiva) 0: No 1: Si
INTERVINIENTES			
Edad Materna	Cuantitativa	Discreta	Años

Edad Gestacional	Cuantitativa	Discreta	Semanas
Paridad	Cualitativa	Nominal	0: Multípara 1: Primípara 2: Nulípara
Nivel Socioeconómico	Cualitativa	Nominal	0: Alta/Media 1: Baja/Marginal

IV. ASPECTOS ÉTICOS

Al deberse de una revisión sistemática, no hay una población vulnerable por lo tanto el Comité de Ética e Investigación de la universidad Privada Antenor Orrego aprobó la investigación.

V. RESULTADOS

A. Selección de estudios

A través de la búsqueda electrónica en las bases de datos, se detectó un total de 349 artículos, de los cuales se excluyeron 158 artículos duplicados, y de los 191 artículos restantes, se seleccionaron por títulos y resúmenes como también los que no corresponden a la pregunta PICO por lo que se eliminaron 172 artículos. De los 19 restantes se analizaron los textos completos y se eliminó 9 artículos, quedando 10 estudios incluidos en la revisión sistemática (Figura 1).

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA para la selección de estudios

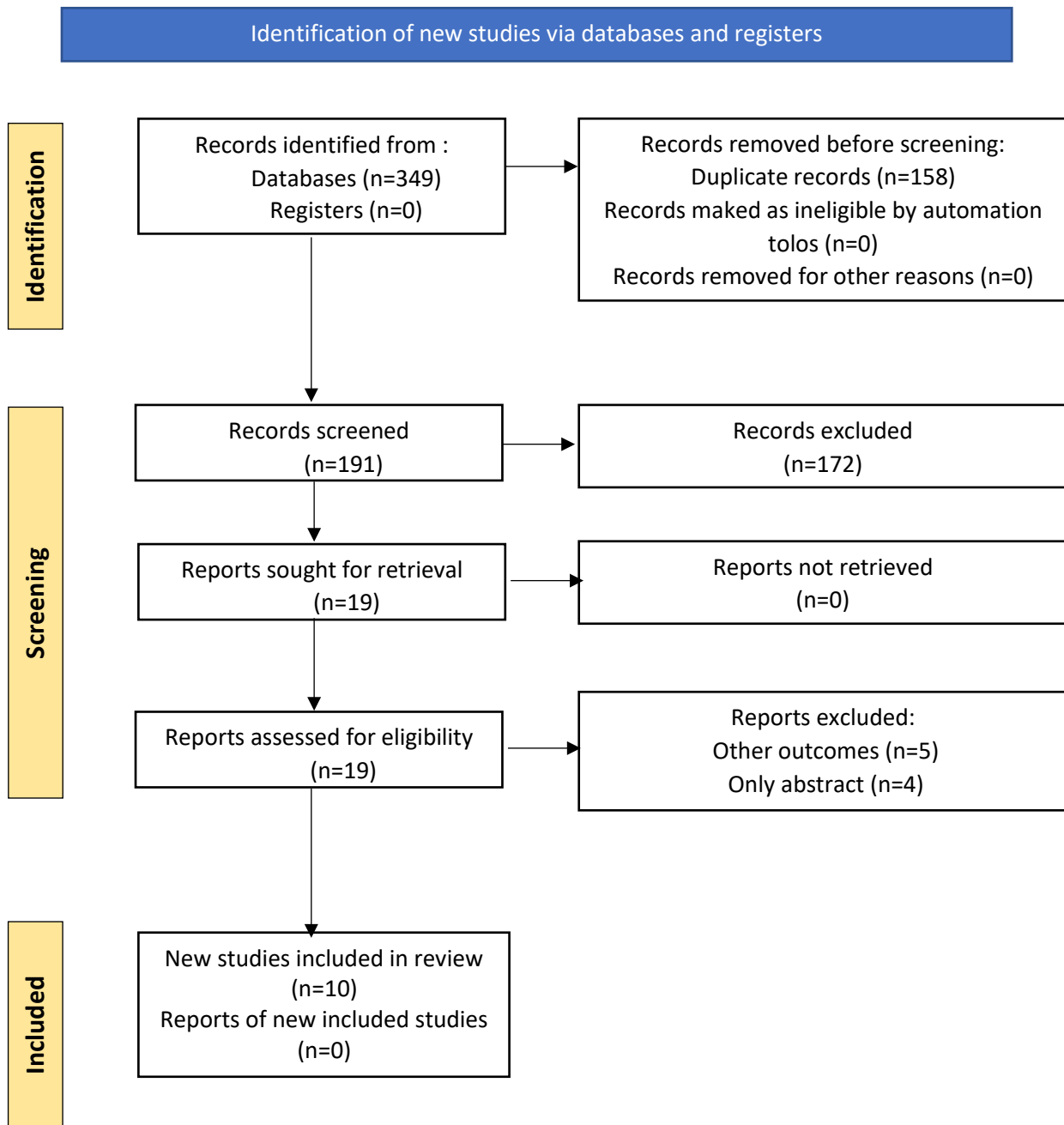


Tabla 2. Descripción de los estudios incluidos

Autor, año	Lugar	Diseño de estudio	Muestra	Positivo a <i>Helicobacter pylori</i>	Preeclampsia	Edad materna	Edad gestacional	Paridad	Nivel socioeconómico
Ahmed et al. (2020)	Sudán	Casos y Controles	186	80	93	28	37	Nulíparas	*
Den	Holanda	Cohorte	6348	473	927	30	20	Nulíparas	Bajo
Hollander et al. (2017)									
Di Simone et al. (2017)	Italia	Cohorte	180	53	93	33	31	Nulíparas	Bajo
Elkhoully et al. (2016)	Egipto	Casos y Controles	100	38	50	27	35	Nulíparas	*
Mosbah y Nabel (2016)	Egipto	Cohorte	180	49	90	24	33	Primíparas	*
Kahnamouei-aghdam F. et	Iran	Casos y controles	216	67	108	*	*	*	*

al. (2016)										
Ponzetto et al. (2006)	Italia	Casos y controles	94	24	47	30	31	Nulíparas	*	
Cardaropoli et al. (2011)	Italia	Casos y controles	111	12	17	29	30	Nulíparas	*	
Tsegaye et al. (2022)	Etiopía	Casos y controles	272	50	92	29	20	Múltiparas	*	
Ustun et al. (2010)	Turquía	Casos y controles	80	14	40	30	35	Múltiparas	*	

* Datos no encontrados en los artículos

Tabla 3. Descripción de los estudios incluidos (*Presencia vs ausencia de preeclampsia*)

Tipo	Estudio	<i>Presencia de preeclampsia</i>			<i>Ausencia de preeclampsia</i>		
		<i>Helicobacter pylori</i>		<i>Muestra</i>	<i>Helicobacter pylori</i>		<i>Muestra</i>
		<i>Presencia</i>	<i>Ausencia</i>		<i>Presencia</i>	<i>Ausencia</i>	
Casos y controles	Ahmed et al. (2020)	80	13	93	52	41	93
Casos y controles	Elkhouly et al. (2016)	38	12	50	16	34	50
Casos y controles	Kahnamouei-aghdam F. et al. (2016)	67	41	108	48	60	108
Casos y controles	Ponzetto et al. (2006)	24	23	47	15	32	47
Casos y controles	Cardaropoli et al. (2011)	12	5	17	21	28	49
Casos y controles	Tsegaye et al. (2022)	50	42	92	56	124	180
Casos y controles	Ustun et al. (2010)	14	26	40	5	35	40
Cohorte	Den Hollander et al. (2017)	473	454	927	2442	2979	5421
Cohorte	Di Simone et al. (2017)	53	40	93	29	58	87
Cohorte	Mosbah y Nabil (2016)	49	41	90	19	71	90

TABLA 4. Características de los estudios excluidos

Autores	Año	Lugar	Diseño de estudio	Razón de exclusión
Mubarak et al.	2014	Sudan	Transversal	Outcome: El desenlace no concuerda con la pregunta PICO de nuestro estudio
Soydinc et al.	2013	Turquía	Cohorte	Only abstract: dado que no se tiene acceso al texto completo
Cardaropoli et al.	2015	Italia	Cohorte	Outcome: El desenlace no concuerda con la pregunta PICO de nuestro estudio
Panarelli y Sattar	2006	Italia	Cohorte	Only abstract: dado que no se tiene acceso al texto completo
Rădulescu et al.	2016	Rumania	Transversal	Outcome: El desenlace no concuerda con la pregunta PICO de nuestro estudio
Aksoy et al.	2009	Turquía	Transversal	Outcome: El desenlace no concuerda con la pregunta PICO de nuestro estudio
Khan et al.	2022	Pakistán	Transversal	Outcome: El desenlace no concuerda con la pregunta PICO de nuestro estudio
Wajid et al.	2022	Canadá	Casos y controles	Only abstract: dado que no se tiene acceso al texto completo

Elena et al.	2022	Egipto	Observacional	Only abstract: dado que no se tiene acceso al texto completo
--------------	------	--------	---------------	---

*Lista de referencias: (20,25,28-34)

B. Características de los artículos incluidos

De los 349 artículos iniciales fueron incluidos solo 10 artículos en la revisión sistemática debido a que solo estos cumplían con el desenlace en preeclampsia por la presencia del patógeno *Helicobacter pylori*. De los cuales tres fueron estudios de cohorte, siete fueron estudios de casos y controles. Lo característico en estos estudios es que la edad materna tiene un rango de 29 y 30 años, edad gestacional tiene un rango de 20 y 37 semanas, 6 de los estudios incluidos son nulíparas y 2 de los estudios se encontró asociación con bajo nivel socioeconómico en mujeres embarazadas con preeclampsia e infección establecida por *Helicobacter pylori*. (Tabla 2)

De los 10 estudios incluidos con un total de 7 722 mujeres embarazadas, 1 557 mujeres con preeclampsia y de estas 860 positivo a *Helicobacter pylori*. (Tabla 3).

C. Estudios excluidos

Después de la elección de los artículos para lectura de texto completo, se logró excluir a 9 estudios, principalmente porque 4 de estos solo contaban con el resumen y los 5 artículos restantes por un desenlace diferente al objetivo de la investigación, el cual es la preeclampsia. (Tabla 4)

D. Análisis de riesgo de sesgo:

La figura 2 evidencia 3 estudios con alto riesgo de sesgo, de los cuales, los 3 tuvieron alto riesgo de sesgo en selección, comparabilidad y asignación de desenlace.

Figura 2. Análisis de riesgo de sesgo

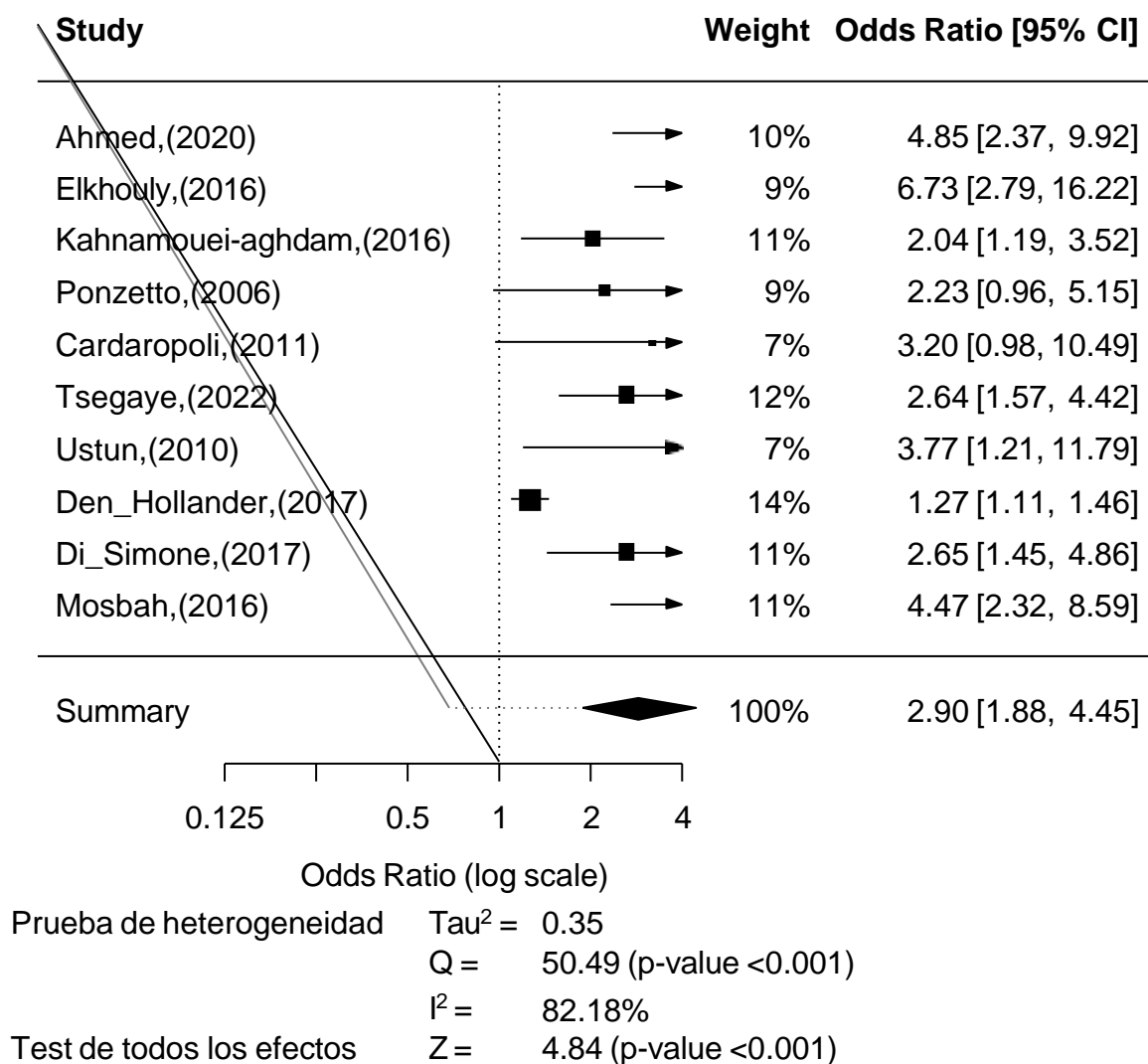
Study	Selection	Comparability	Outcome/Exposure	Conclusion
Ahmed, 2020	★★	★	★★	Low risk
Elkhouly, 2016	★★★	★★	★★	Hight risk
Kahnamouei, 2016	★★	★	★★	Low risk
Ponzetto, 2006	★★	★	★★	Low risk
Cardaropoli, 2011	★★	★★★	★★	Low risk
Tsegaye, 2022	★★★	★	★★	Low risk
Ustun, 2010	★★★	★	★★	Low risk
Den Hollander, 2017	★★★	★	★★★	Hight risk
Di Simone, 2017	★★★	★	★★★	Hight risk
Mosbah, 2016	★★★	★	★★	Low risk

E. Asociación entre *Helicobacter pylori* y Preeclampsia.

Se evidenció que la infección por *Helicobacter pylori* está asociada significativamente ($Z=4.84$, $p\text{-value}<0.001$) a la preeclampsia, donde el riesgo de sufrir de preeclampsia es mayor en mujeres que presentaron *Helicobacter pylori* (IC 95%, OR = 2.90 [1.88, 4.45]) a comparación de las que no presentaron esta infección. (Figura 3)

Los diez estudios que fueron seleccionados indicaron alta heterogeneidad en los efectos de intervención ($\text{Tau}^2= 0.35$, $Q= 50.49$, $p\text{-value}<0.001$, $I^2=82.18\%$). (Figura 3)

Figura 3. Forest plot para la evaluación de la Infección por *Helicobacter pylori* asociada a Preeclampsia



VI. DISCUSIÓN:

La preeclampsia sigue siendo aún una importante complicación en el embarazo llevando a una variedad de consecuencias para la madre y el feto, ocasionando incluso la muerte.

En el mismo sentido, la infección por *Helicobacter pylori* produce que aumente los efectos colaterales en los diferentes sistemas metabólicos de la gestante. Además las cepas productoras de Cag A son capaces de inducir una respuesta inflamatoria persistente e incluso una respuesta autoinmune por posible mimetismo molecular entre los antígenos del *H. pylori* y componentes del huésped (35,36).

En esta revisión sistemática se indicaron 10 estudios de los cuales eran estudios cohortes, casos y controles con un total de 7 722 mujeres embarazadas, 1 557 mujeres con preeclampsia y de estas 860 positivo a *Helicobacter pylori*, así que la infección por *H. pylori* es muy frecuente en embarazadas con preeclampsia que en embarazadas sanas. Cuyos resultados se evidencian en otras investigaciones como un meta-análisis de estudios observacionales realizado por **Bellos et al., 2018**, en Grecia, conformado por 14 artículos recopilados de las siguientes bases de datos We search the Medline, Scopus, Clinicaltrials.gov, EMBASE y Cochrane Central Register of Controlled Trials CENTRAL, con un total de 9787 mujeres evaluadas, solo 879 mujeres tenían preeclampsia y el resto de ellas eran parte del grupo control, se concluyó que la presencia de *Helicobacter pylori* (seropositividad de *H. pylori* IgG) incrementa la posibilidad del desarrollo de preeclampsia que en mujeres embarazadas sanas (37). Así como el estudio realizado por **Zhan et al., 2018**, en China, una revisión sistemática y metaanálisis, con 31 estudios, un total de 22 845 participantes, se encontró una asociación significativa de *H. pylori* con Preeclampsia, restricción crecimiento fetal, diabetes mellitus gestacional, aborto espontáneo y malformaciones congénitas por lo tanto la infección por *H. pylori* durante en el embarazo puede aumentar el riesgo de complicaciones maternas y perinatales (14).

Cabe resaltar que aún no se ha determinado la principal causa del desarrollo de preeclampsia, por lo que existen diversas investigaciones que buscan la asociación con otras patologías que aumenten el riesgo de desencadenarla. Entre los factores de riesgo se encuentran la edad materna (mayores de 35 años), antecedentes de preeclampsia en embarazos anteriores, presencia de patologías como la obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedades renales y autoinmunes, también se asocia a factores externos como una inadecuada alimentación, tabaquismo, consumo de alcohol, estrés y por deficiencia de minerales (38,39). En esta revisión, la presencia de *Helicobacter pylori* en mujeres con preeclampsia se presentó predominantemente en gestantes nulíparas con una edad entre los 29 a 30 años, entre las 20 y 37 semanas de gestación y bajo nivel socioeconómico por lo que pueden ser posibles factores de confusión por su papel potencial en la aparición de preeclampsia.

En una revisión sistemática y metaanálisis por **Nourollahpour et al., 2017**, evaluaron la relación entre la infección por *H. pylori* y preeclampsia, a través de la indagación de su población de 9 artículos llegando a encontrar una relación significativa entre ambas variables planteadas, incluso existía un riesgo mayor entre las mujeres que daban positivo para CagA, dado que las muestras con CagA positivo estimulan a la respuesta inflamatoria desencadenado en preeclampsia (40).

Sin embargo, aún es necesario recalcar en estudios que especifiquen el grado de preeclampsia en embarazadas dado que su prevención temprana de la misma podrá disminuir el riesgo de padecerla por el impacto negativo que puede tener en la gestante como en el feto.

Finalmente, esta investigación mostró la asociación estadísticamente significativa entre embarazadas con infección por *H. Pylori* y el posible desenlace en preeclampsia debido a un aumento de la respuesta inflamatoria sistémica y disfunción endotelial durante el embarazo, no obstante, para este estudio solo se tomó en consideración mujeres con diagnóstico de preeclampsia según criterios, los anticuerpos anti

Helicobacter pylori y factores intervinientes como la edad materna, edad gestacional, nivel de paridad y nivel socioeconómico.

El bajo índice de estudios publicados es una importante limitación en esta revisión, solo 2 estudios incluyeron todas las variables intervinientes consideradas en el estudio.

VII. CONCLUSIONES

- Se determinó una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de *Helicobacter pylori* en mujeres embarazadas con el consecuente desarrollo de preeclampsia.
- Los diez estudios que fueron seleccionados indicaron una alta heterogeneidad en los efectos de intervención.
- Se determinó que edad materna predominante es 29 y 30 años, la edad gestacional entre 20 y 37 semanas, y la nuliparidad aumenta el riesgo de preeclampsia en mujeres embarazadas con infección por *Helicobacter pylori*.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nat Rev Nephrol.* mayo de 2019;15(5):275-89.
2. Gestational hypertension and preeclampsia. ACOG Practice.pdf.
3. Ponzetto A, Cardaropoli S, Piccoli E, Rolfo A, Gennero L, Kanduc D, et al. Pre-eclampsia is associated with *Helicobacter pylori* seropositivity in Italy. *J Hypertens.* diciembre de 2006;24(12):2445-9.
4. Di Simone N, Tersigni C, Cardaropoli S, Franceschi F, Di Nicuolo F, Castellani R, et al. *Helicobacter pylori* infection contributes to placental impairment in preeclampsia: basic and clinical evidences. *Helicobacter.* abril de 2017;22(2):e12347.
5. Panarelli M, Sattar N. Pre-eclampsia associated with *Helicobacter pylori* seropositivity. *J Hypertens.* diciembre de 2006;24(12):2353-4.
6. Shabana A, Sanad Z, Alkelany O, El Khouly N, Hussain M. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and pre-eclampsia complicated by intrauterine growth restriction. *Menoufia Med J.* 2016;29(3):705.
7. Kahnamouei-aghdam F, Pourfarzi F, Eslamnezhad K. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and pre-eclampsia among pregnant women in Ardabil. *Int J Sci Rep.* 24 de noviembre de 2016;2(12):300.
8. Ahmed MA, Hassan NG, Omer ME, Rostami A, Rayis DA, Adam I. *Helicobacter pylori* and *Chlamydia trachomatis* in Sudanese women with preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 17 de junio de 2020;33(12):2023-6.

9. Tersigni C, Franceschi F, Todros T, Cardaropoli S, Scambia G, Di Simone N. Insights into the Role of *Helicobacter pylori* Infection in Preeclampsia: From the Bench to the Bedside. *Front Immunol* [Internet]. 9 de octubre de 2014 [citado 25 de agosto de 2021];5. Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2014.00484/abstract>
10. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades – MINSA 2021.pdf.
11. ÜstÜN Y, Engin-ÜstÜN Y, Özkaplan E, Otlu B, Sait TekerekoĞlu M. Association of *Helicobacter pylori* infection with systemic inflammation in preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* abril de 2010;23(4):311-4.
12. den Hollander WJ, Schalekamp-Timmermans S, Holster IL, Jaddoe VW, Hofman A, Moll HA, et al. *Helicobacter pylori* colonization and pregnancies complicated by preeclampsia, spontaneous prematurity, and small for gestational age birth. *Helicobacter.* abril de 2017;22(2):e12364.
13. Li J, Fan M, Ma F, Zhang S, Li Q. The effects of *Helicobacter pylori* infection on pregnancy-related diseases and fetal development in diabetes in pregnancy. *Ann Transl Med.* abril de 2021;9(8):686-686.
14. Zhan Y, Si M, Li M, Jiang Y. The risk of *Helicobacter pylori* infection for adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter.* abril de 2019;24(2):e12562.
15. Research progress in relation of *Helicobacter pylori* infection with pregnancy-related diseases and adverse pregnancy outcomes.pdf.
16. Elkhoully NI, Elkelani OA, Elhalaby AF, Shabana AA. Relation between *Helicobacter pylori* infection and severe pre-eclampsia complicated by intrauterine growth restriction in a rural area in Egypt. *J Obstet Gynaecol.* 16

- de noviembre de 2016;36(8):1046-9.
17. Mosbah A, Nabel Y. *Helicobacter pylori*, *Chlamydiae pneumoniae* and *trachomatis* as probable etiological agents of preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 18 de mayo de 2016;29(10):1607-12.
 18. Franceschi F, Di Simone N, D'Ippolito S, Castellani R, Di Nicuolo F, Gasbarrini G, et al. Antibodies Anti-Caga Cross-React with Trophoblast Cells: A Risk Factor for Pre-Eclampsia? *Helicobacter.* diciembre de 2012;17(6):426-34.
 19. Cardaropoli S. *Helicobacter pylori*'s virulence and infection persistence define pre-eclampsia complicated by fetal growth retardation. *World J Gastroenterol.* 2011;17(47):5156.
 20. Aksoy H, Ozkan A, Aktas F, Borekci B. *Helicobacter pylori* seropositivity and its relationship with serum malondialdehyde and lipid profile in preeclampsia. *J Clin Lab Anal.* 2009;23(4):219-22.
 21. Pellicano R, Franceschi F, Saracco G, Fagoonee S, Roccarina D, Gasbarrini A. Helicobacters and Extragastic Diseases. *Helicobacter.* septiembre de 2009;14:58-68.
 22. Davì G, Neri M, Falco A, Festi D, Taraborelli T, Ciabattini G, et al. *Helicobacter Pylori* Infection Causes Persistent Platelet Activation In Vivo Through Enhanced Lipid Peroxidation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* enero de 2005;25(1):246-51.
 23. Lai FP, Tu YF, Sheu BS, Yang YJ. Maternal H. pylori seropositivity is associated with gestational hypertension but is irrelevant to fetal growth and development in early childhood. *BMC Pediatr.* diciembre de 2019;19(1):501.
 24. Tsegaye N, Diriba R, Araya S. Magnitude of H. pylori and Its Association with

- Preeclampsia Among Pregnant Women in Ethiopia: A Case Control Study. Int J Womens Health. mayo de 2022;Volume 14:635-42.
25. Rădulescu C, Bacărea A, Huțanu A, Șincu N, Băgă S. *Helicobacter pylori* infection and pre-eclampsia in a Romanian study group. Int J Gynecol Obstet. diciembre de 2016;135(3):328-9.
26. Vera-Romero OE, Vera-Romero FM. Evaluación del nivel socioeconómico: presentación de una escala adaptada en una población de Lambayeque. 2013;5.
27. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. Rev Esp Cardiol. septiembre de 2021;74(9):790-9.
28. Mubarak N, Gasim GI, Khalafalla KE, Ali NI, Adam I. *Helicobacter pylori*, anemia, iron deficiency and thrombocytopenia among pregnant women at Khartoum, Sudan. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2014;108(6):380-4
29. Soydinc HE, Kan I, Dal T, Evsen MS, Sak ME, Ozler A, et al. Evaluation of the relationship between preeclampsia and seropositivity of infectious disease in maternal plasma. Clin Ter. 2013;164(3):e199-202.
30. Cardaropoli S, Giuffrida D, Piazzese A, Todros T. *Helicobacter pylori* seropositivity and pregnancy-related diseases: a prospective cohort study. J Reprod Immunol. 2015; 109:41–7.
31. Panarelli M, Sattar N. Pre-eclampsia associated with *Helicobacter pylori* seropositivity. J Hypertens. diciembre de 2006;24(12):2353-4.
32. Khan H, Rauf F, Muhammad N, Javaid M, Alam S, Nasir S. Comparison of special stains (Giemsa stain and Modified Toluidine Blue stain) with

- immunohistochemistry as gold standard for the detection of *H. pylori* in gastric biopsies. *Arab J Gastroenterol.* 2022;23(2):75–81.
33. Wajid, A., Todem, D., Schleiss, M. R., Colombo, D. F., y Paneth, N. S. (2022). Gestational Antibodies to *C. pneumoniae*, *H. pylori* and CMV in Women with Preeclampsia and in Matched Controls. *Maternal and Child Health Journal*, 26(10), 2040–2049.
34. Elela, N.K.A., Seleem, A. M., Zaki, S. A., Ibrahim, R. A. A.; Mohammed, M. G. A.; Mohammed, A. A. E. H., Relationship between Maternal Infection with *Helicobacter Pylori* and The occurrence of Preeclampsia. *Egyptian Journal of Hospital Medicine.* 2022;89(1):5710-5716.
35. Lopera Rodríguez JA, Universidad CES, Rocha Olivera E, Universidad CES. Preeclampsia: su asociación con infecciones periodontales y urinarias según el trimestre del embarazo. *CES Med.* 2016;30(1):14–25.
36. Chmiela M, Gonciarz W. Molecular mimicry in *Helicobacter pylori* infections. *World J Gastroenterol.* 2017;23:3964-3977.
37. Bellos I, Daskalakis G, Pergialiotis V. *Helicobacter pylori* infection increases the risk of developing preeclampsia: A meta-analysis of observational studies. *Int J Clin Pract.* 2018;72(2):e13064.
38. Cruz Hernández J, Hernández García P, Yanes Quesada M, Isla Valdés A. Factores de riesgo de preeclampsia: enfoque inmunoendocrino. Parte I. *Rev cuba med gen integral.* 2007;23(4).
39. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. Infección materna y riesgo de preeclampsia: revisión sistemática y metanálisis. *Soy J Obstet Gynecol.* 2008 ;198(1):7–22.

40. Nourollahpour Shiadeh M, Riahi SM, Adam I, Saber V, Behboodi Moghadam Z, Armon B, et al. Helicobacter pylori infection and risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;32(2):324-31.

IX. ANEXOS

• **Anexo N°01** Estrategias de búsqueda de datos de literatura
médica

BASE DE DATOS	ESTRATEGIA	RESULTADOS
PUBMED	("pre eclampsia" OR "pre eclampsia/pregnancy" OR "pre eclampsia/hypertension" OR "eclampsia" OR "eclamptic") AND ("helicobacter pylori infections" OR "helicobacter pylori" OR "h. pylori" OR "H. pylorus" OR "campylobacter pylori" OR "campylobacter pyloridis")	28
WOS	("pre eclampsia" OR "pre eclampsia/pregnancy" OR "pre eclampsia/hypertension" OR "eclampsia" OR "eclamptic") AND ("helicobacter pylori infections" OR "helicobacter pylori" OR "h. pylori" OR "H. pylorus" OR "campylobacter pylori" OR "campylobacter pyloridis")	20
EBSCO	("pre eclampsia" OR "pre eclampsia/pregnancy" OR "pre eclampsia/hypertension" OR "eclampsia" OR "eclamptic") AND ("helicobacter pylori infections" OR "helicobacter pylori" OR "h. pylori" OR "H. pylorus" OR "campylobacter pylori" OR "campylobacter pyloridis")	44
SCOPUS	(TITLE-ABS-KEY ("pre eclampsia" OR "pre eclampsia/pregnancy" OR "pre eclampsia/hypertension" OR "eclampsia" OR "eclamptic")) AND (TITLE-ABS-KEY ("helicobacter pylori infections" OR "helicobacter pylori" OR "h. pylori" OR "H. pylorus" OR "campylobacter pylori" OR "campylobacter pyloridis"))	31
ScienceDirect	(ALL= ("pre eclampsia" OR "pre eclampsia/pregnancy" OR "pre eclampsia/hypertension")) AND ALL= ("helicobacter pylori infections" OR "helicobacter pylori" OR "h. pylori" OR "H. pylorus" OR "campylobacter pylori" OR "campylobacter pyloridis")	200
BVS	("pre eclampsia" OR "pre eclampsia/pregnancy" OR "pre eclampsia/hypertension" OR "eclampsia" OR "eclamptic") AND ("helicobacter pylori infections" OR "helicobacter pylori" OR "h. pylori" OR "H. pylorus" OR "campylobacter pylori" OR "campylobacter pyloridis")	26