

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



**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO
CIRUJANO**

**INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI Y LITIASIS
VESICULAR**

AUTOR: CHÁVEZ CIEZA LENAR ANTHONY

ASESORA: MORALES RAMOS ELOISA PERPETUA

TRUJILLO- PERÚ

2020

RESUMEN

Dentro de las patologías extradigestivas que actualmente generan incertidumbre y elevado interés en la comunidad científica tenemos a la litiasis vesicular que, de acuerdo a las revisiones y estudios prospectivos realizados hasta la actualidad, se ha observado una asociación controversial con la infección por *Helicobacter pylori* que ha conllevado nuevos planteamientos que expliquen su relación e identifique factores de riesgo modificables para prevenir una infección por éste patógeno.

Así mismo, en el desarrollo de la revisión se pudo evidenciar que de acuerdo a los lineamientos de OXFORD 2009 sobre medicina basada en evidencia, se encontró que la bibliografía era mayormente 3a o 3b con respecto a la infección por *H. pylori* en relación al riesgo de desarrollar litiasis vesicular, que si bien, hay evidencia que demuestran la presencia de *Helicobacter pylori* en la vesícula o vías biliares de pacientes con colelitiasis, muchas otras investigaciones no han encontrado alguna asociación significativa entre esta bacteria y su contribución en la formación de cálculos biliares. Por lo que se requiere de investigaciones con estándares científicos mas altos que ayuden a dilucidar esta asociación.

Métodos

Se hizo un análisis de la bibliografía reciente, abarcando los últimos 10 años, que incluirá revisiones sistemáticas, metanálisis, artículos de revisión y artículos originales. Se buscó en los metabuscadores de relevancia médica como Pubmed, MEDLINE y BVS encontrándose en una primera búsqueda 28 resultados. Posteriormente, se contrastó la evidencia existente sobre la asociación entre el contagio por *H. pylori* en relación con los cálculos vesiculares. Finalmente se elaboraron las conclusiones del artículo. La expresión de búsqueda utilizada fue la siguiente: ("helicobacter pylori" OR "helicobacter pylori infection") AND ("gallstones") AND (("helicobacter pylori" AND "gallstones") OR ("helicobacter pylori infection" AND "gallstones")).

Palabras clave: Infección por *Helicobacter pylori*, litiasis vesicular

ABSTRACT

Among the extradigestive pathologies that currently generate uncertainty and high interest in the scientific community, we have gallstones that, according to reviews and prospective studies carried out to date, a controversial association with *Helicobacter pylori* infection has been observed. led to new approaches that explain their relationship and identify modifiable risk factors to prevent infection by this pathogen.

Likewise, in the development of the review it was possible to show that according to the OXFORD 2009 guidelines on evidence-based medicine, it was found that the bibliography was mostly 3a or 3b with respect to *H. pylori* infection in relation to risk of developing gallstones, that although there is evidence to demonstrate the presence of *Helicobacter pylori* in the gallbladder or bile ducts of patients with cholelithiasis, many other investigations have not found any significant association between this bacterium and its contribution to the formation of gallstones . Therefore, research with higher scientific standards is required to help elucidate this association.

Methods

We did a bibliographic review of the last ten years, including systematic reviews, meta-analyzes, review articles and original articles. We searched in metasearch engines of medical relevance such as Pubmed, MEDLINE and BVS, and 28 results were found in a first search. We reviewed the relationship between *Helicobacter pylori* infection and its relationship to gallbladder. Finally, the conclusions of the article were elaborated. The search expression used was the following: ("helicobacter pylori" OR "helicobacter pylori infection") AND ("gallstones") AND (("helicobacter pylori" AND "gallstones") OR ("helicobacter pylori infection" AND "gallstones")).

Key words: *Helicobacter pylori* infection, gallbladder, gallstones

INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI ASOCIADA A LITIASIS VESICULAR

En los últimos años la infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) se ha catalogado como una de las más prevalentes e importantes dentro de las infecciones bacterianas humanas existentes. A nivel global, se estima que la prevalencia de esta bacteria oscila entre el 40% a 50% aproximadamente; del mismo modo, el Perú mantiene esta tendencia con el 50% a 70% de su población afectada, siendo Lima un referente con 63.6%, esto podría explicarse debido a una deficiente educación sanitaria e higiene lo que preserva su transmisibilidad fecal-oral. Por otra parte, muchos individuos a pesar de poseer el *H. pylori* en su organismo, sólo un porcentaje menor presentan sintomatología; por lo que, las investigaciones respecto a esta bacteria y su relación con diversas patologías digestivas y extradigestivas se han incrementado. Una de ellas es la litiasis vesicular, la cual es una patología observada con bastante frecuencia en pacientes atendidos por consulta externa en los servicios de Cirugía; por lo que resultará relevante investigar la infección por *H. pylori* y su relación con la patología biliar previamente mencionada, así mismo, corroborar su asociación revisando la evidencia existente ya sea a favor o en contra con respecto a estas variables; ya que es posible intervenir de manera efectiva con farmacoterapia, previniendo el contagio y evitando probables complicaciones que comprometan el bienestar colectivo (1–4).

Con respecto a la litiasis vesicular, en los países desarrollados se estima que aproximadamente el 20% de los adultos presentan cálculos biliares. Estudios refieren que es menos frecuente en países orientales como China, Japón y Egipto, en comparación con comunidades occidentales debido a que su prevalencia está asociada con variaciones étnicas. En contraste con estas cifras, se ha evidenciado que en nuestro país la incidencia de esta patología se encuentra alrededor del 20% y éste porcentaje aumenta con la edad llegando al 50% a partir de los 50 años, evidenciándose una mayor prevalencia en el sexo femenino con un 80% de los casos. Debemos recalcar que la litiasis vesicular es una patología hepatobiliar cuya etiología se sustenta en la alteración del metabolismo del colesterol y/o bilirrubina en la vesícula biliar y/o tracto biliar

formando cálculos. Presenta diversas variables clínicas como colecistitis aguda o colecistitis crónica que pueden dar sintomatología manifestándose como dolor tipo cólico en el cuadrante superior derecho de la zona abdominal. Así mismo la cronicidad de los cálculos localizados en la pared de la vesícula biliar ocasiona trastornos motores y tónicos en el sistema biliar (5–10).

Diversas investigaciones han estudiado la fisiopatología de esta enfermedad evidenciando algunos mecanismos que abarcan desajustes en la secreción de colesterol biliar, la cristalización del colesterol por interacciones bioquímicas del revestimiento biliar con agentes pronucleantes facilitadores del cambio de fase (alteración en la secreción de mucinas, aminopeptidasas, inmunoglobulinas y fosfolipasas), la segregación de mediadores inflamatorios en la vesícula biliar y la estasis biliar por cambios en su motilidad, favoreciendo el crecimiento de cristales de colesterol lo que dificulta su transporte intestinal. Del mismo modo, se ha relacionado a la infección por *H. pylori* como un factor precipitante en la formación de cálculos biliares, sin embargo, no hay un consenso que explique cómo esta bacteria se instala en la vesícula y el árbol biliar, por lo que se plantea que puede llegar a través de una vía ascendente por la translocación desde el duodeno a través del esfínter de Oddi y/o por vía hematógica a través de la circulación portal. Ya en el sistema biliar, la *H. pylori* ocasiona la inhibición significativa de la función de reparación de las células colonizadas, así mismo estimula al sistema inmune para producir anticuerpos y metabolitos implicados en la conducción y acumulación de calcio y colesterol lo que conlleva a una respuesta inflamatoria local, aunado a esto, el estrés oxidativo y las reacciones de los radicales libres en la pared de la vesícula biliar y la bilis pueden inducir la formación de cálculos biliares (11–15).

PAPEL DEL HELICOBACTER PYLORI EN ENFERMEDADES HEPATOBILIARES

Diversas investigaciones han vinculado la presencia de *H. pylori* y algunas bacterias enterohepáticas (*Helicobacter* spp) en enfermedades hepatobiliares en humanos y animales. En humanos, se ha observado la presencia de especies de *H. pylori* o *Helicobacter* spp en muestras de hígado de pacientes con diversas

enfermedades hepáticas y se han ido acumulando hallazgos sobre posibles funciones de esta bacteria en la patogenia de las hepatopatías, sin embargo, pocos estudios han informado una contribución directa de *H. pylori* en relación a la fisiopatogenia de dicho órgano. Además, se han identificado correlaciones negativas en estudios clínicos de alta calidad (16–36)

Por otra parte, el campo principal de actividad de *H. pylori* es el estómago, pero el tracto biliar constituye un conducto donde esta bacteria, rara vez, o su componente de ADN, más comúnmente, se descubre en un examen minucioso. *H. pylori* se encuentra 3,5 veces más frecuente en presencia de cálculos biliares y 9,9 veces más frecuente en presencia de cáncer de vesícula biliar en comparación con el control normal (37).

Cen et al. en China, 2017 (Nivel de evidencia 3a) y Khan et al. en Pakistán, 2019 (Nivel de evidencia 4) encontraron que *H. pylori* no solo puede provocar litiasis vesicular, sino que también puede ser un factor de riesgo para la colecistitis aguda, colangiocarcinomas y cáncer de vesícula biliar. Tal es el caso del estudio de Fatemi et al quienes en el 2017 en Irán realizaron un estudio de casos y controles, identificando mediante la prueba de reacción en cadena de polimerasa (PCR), la presencia de *H. pylori* en el 87.5% de los pacientes con colecistitis aguda y en un 89.2% en aquellos con colecistitis crónica, con un nivel de significancia $p < 0.05$ su estudio demuestra la asociación asimismo comprueba la presencia de ADN de 10 especies diferentes de *Helicobacter* spp en esos tejidos (Nivel de evidencia 3b – Oxford 2009) (38–40).

En contraste a estos hallazgos Motie et al en el 2017 en el mismo país no consiguieron demostrar esta asociación, ellos realizaron un estudio de casos y controles, donde incluyeron a 84 muestras patológicas que fueron sometidas a PCR en busca de la presencia de *H. pylori*, pero solo encontraron que el 13.3% tenía esta infección, en comparación con los controles donde se halló un 2.6% diferencia que sólo presentó significancia clínica más no estadística $p > 0.05$ (Nivel de evidencia 3b – Oxford 2009). Del mismo modo, en Venezuela, Arismendi-Morillo et al realizó un estudio en el 2011, en el cual investigó en 68 pacientes que se sometieron a colecistectomía la presencia de *H. pylori* en

pacientes con diagnóstico de colecistitis crónica a través del estudio histopatológico de muestras quirúrgicas de vesícula biliar no encontrando relación entre las bacterias tipo *H. pylori* con la etiología y/o patogenia de la colecistitis crónica. Así también, Mishra et al en la India durante el 2011, demostró cultivos positivos de *H. pylori* extraídos de raspados de la vesícula biliar, bilis o mucosa de la vesícula biliar en 30% de pacientes con enfermedad de cálculos biliares y 44% de muestras de cáncer de vesícula biliar; sin embargo, no se encontró significancia estadística que relacione estas variables con un valor $P > 0.05$ (Nivel de evidencia 3b – Oxford 2009) (41–43).

Se ha demostrado también la asociación entre la infección por *H. pylori* y patologías de mayor gravedad en la vesícula y vías biliares tal como lo describe Cherif et al en Marruecos en el 2019 quienes evaluaron 89 casos de cáncer de vesícula biliar y tracto biliar estudiando muestras de los conductos biliares usando la tinción de Giemsa e inmunohistoquímica para detectar de *H. pylori* hallando que el 54% de los tejidos presentaron *H. pylori* ($p < 0,001$) (Nivel de evidencia 3b – Oxford 2009). Por otro lado, Xu et al en China en el 2018 encontraron asociación significativa entre la presencia de *H. pylori* y pólipos colecísticos con un OR= 1.2, IC 95% 1.012-1.328, $p=0.033$. Sin embargo, a pesar de las investigaciones e informes acerca de su relación, ningún mecanismo ha sido aún identificado (14,44)

INFECCIÓN CONCOMITANTE POR HELICOBACTER PYLORI GÁSTRICA Y LITIASIS VESICULAR

En 1996, estudios realizados en pacientes con cálculos biliares describen por primera vez a la bacteria *H. pylori* en la mucosa de la vesícula biliar, estableciendo su relación. Posteriormente, con el descubrimiento del ADN de *H. pylori* en el cálculo biliar de colesterol se planteó que la colonización podría presentarse como factor predisponente para la formación de cálculos en la vesícula biliar. Múltiples estudios realizados demostraron que la evidencia de *H. pylori* en la bilis se asocia positivamente con la presencia de cálculos biliares y cáncer de vesícula biliar; sin embargo, la existencia de *H. pylori* vivo o activo en la bilis es muy rara. Esto se debe a que la bilis presenta un pH alto por lo que es

un medio de crecimiento tóxico para *H. pylori* cuyo hábitat natural es el jugo gástrico de pH bajo. Esto puede explicar por qué rara vez se encuentran bacterias *H. pylori* vivas en la vesícula biliar por medio de la PCR, la cual detecta generalmente restos de *H. pylori* inertes o inactivas en la vesícula biliar. Alternativamente, el residuo genético de *H. pylori* en el estómago, llega a la vesícula biliar por una ruta hasta ahora desconocida. Así mismo y de manera simultánea, existen varias pruebas para confirmar, en primera instancia o de manera concomitante la presencia de *H. pylori* en el estómago. Estas incluyen el test de ureasa y demostración de la bacteria en histología y cultivo de biopsia gástrica, y prueba positiva de urea en aliento. Las pruebas moleculares identifican los genes de *H. pylori* en el tejido. La evidencia inmunológica de la infección por esta bacteria proviene de la presencia de anticuerpos IgG e IgM específicos de este patógeno en la sangre. Se pueden usar pruebas similares para demostrar *H. pylori* en la vesícula biliar y la bilis (38,39,45,46)

En un estudio transversal retrospectivo realizado en China en el 2015, Zhang et al. investigaron la prevalencia y los factores de riesgo de los cálculos biliares, centrándose principalmente en la infección por *H. pylori* demostrando una asociación estadísticamente significativa entre ambas variables (Nivel de evidencia 2b - Oxford 2009). El estudio incluyó a 10016 pacientes que se habían sometido a un examen físico minucioso, una prueba de urea en aliento en ayunas, una ecografía abdominal y análisis de sangre, buscando la asociación entre infección por *H. Pylori* gástrico y cálculos biliares, hallando que 9.5% de los pacientes tenían ambas patologías de manera simultánea con valores de OR=1.4, IC 95%=1.10-2.52, $p < 0.001$ (47).

Por otro lado, Attaallah et al. en un estudio de cohorte prospectiva en Turquía en el 2014, investigaron la presencia de *H. pylori* en la mucosa de la vesícula biliar de pacientes con cálculos biliares sintomáticos encontrando que la infección por *H. pylori* en la vesícula biliar está relacionada significativamente con la formación de cálculos biliares (Nivel de evidencia 3b – Oxford 2009). Incluyeron a 94 pacientes, cuyas muestras patológicas fueron sometidas a 3 pruebas diagnósticas para identificar la presencia de *H. pylori* las cuales fueron: el test de ureasa, inmunohistoquímica y la tinción de Giemsa, de las cuales el 37% resulto

positivas a estos 3 exámenes; así mismo, el test de ureasa fue positivo en la mucosa gástrica en 47 pacientes (58,7%) y también fue positivo en la mucosa de la vesícula biliar en 21 pacientes (22%). En 15 pacientes, tanto en el epitelio gástrico como en la vesícula biliar dieron positivo con el test de ureasa de manera simultánea, por lo que hubo una correlación significativa del test de ureasa tanto en la vesícula biliar como en la mucosa gástrica con un valor $P=0,0001$. (48).

En contraste, Bansal et al. en un estudio realizado en la India en el 2012, investigaron la prevalencia de *H. pylori* en el tracto biliar de pacientes que padecían enfermedad de la vesícula biliar encontrando la presencia de ADN de *H. pylori* en el 32,6% de 49 vesículas eliminadas quirúrgicamente por enfermedad biliar benigna; sin embargo, ninguna de estas vesículas mostró organismos de *H. pylori* en histología, incluso cuando se usaron tinciones especiales (Nivel de evidencia 3b – Oxford 2009). Esta investigación incluyó a 49 pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica/abierta por enfermedades benignas del tracto biliar con un test del aliento para detectar la infección por *H. pylori* del antro gástrico; así mismo y de manera concomitante se estudió tanto la bilis como la vesícula biliar para detectar la presencia de *H. pylori* mediante el test ureasa, examen histopatológico, cultivo y análisis por PCR (49).

En otro estudio realizado en Egipto, Helaly et al. en el 2014, investigaron la presencia de *H. pylori* en la bilis y la vesícula biliar de pacientes con colecistitis crónica calculosa y, del mismo modo, trataron de determinar la asociación de la infección por *H. pylori* con el tipo de cálculos biliares encontrando una asociación significativa entre positividad para *H. pylori* tanto a nivel gástrico como en vesícula biliar ($P < 0.01$); así mismo, la positividad de la vesícula biliar para *H. pylori* estuvo acompañada de gastritis quiescente crónica con un 40,9 de los casos; del mismo modo, la colonización de la vesícula por esta bacteria podría actuar como un componente litogénico, especialmente en el contexto de cálculos biliares pigmentados puros (Nivel de evidencia 3b – Oxford 2009). En el estudio incluyeron a 30 pacientes con colecistitis crónica calculosa con gastroscopia superior previa a la colecistectomía; así mismo las muestras de biopsias gástricas fueron evaluadas con el test de ureasa y el examen histopatológico;

por otro lado, las muestras de epitelio biliar fueron investigadas para identificar *H. pylori* por medio de inmunohistoquímica, obteniendo como resultados que las pruebas de inmunohistoquímica mostraron 73.3% y 66.7% de positividad entre las biopsias de cuello y cuerpo de la vesícula biliar, respectivamente, lo que demuestra una alta sensibilidad y especificidad (12).

Por otro lado, Ari et al en Turquía en el 2019, investigaron las relaciones entre *H. pylori* en el estómago y la vesícula biliar y los cálculos biliares, no evidenciando relación entre la aparición de cálculos biliares y la presencia de *H. pylori* en la vesícula biliar o en el estómago (Nivel de evidencia 3b – Oxford 2009). En éste estudio se incluyeron a 60 pacientes con gastroscopia previa que se sometieron a colecistectomía, los cuales fueron separados en 2 grupos: 27 pacientes con cálculos biliares y 33 sin ellos, no encontrándose diferencias significativas en la incidencia de cálculos biliares entre pacientes con o sin *H. pylori* en el estómago o la vesícula biliar (46).

De la misma forma, en Irán, Javaherzadeh et al. en el 2016, evaluaron la prevalencia de la infección por *H. pylori* en el estómago y la vesícula biliar en 43 pacientes con colecistitis aguda o colelitiasis sintomática con gastroscopía previa los cuales fueron sometidos a colecistectomía, evidenciando una presencia simultánea de la bacteria patógena tanto en epitelio gástrico como en el tejido de la vesícula biliar, sin embargo no se encontró relación de causalidad (Nivel de evidencia 3b – Oxford 2009) (50).

Es importante mencionar que si bien, hay evidencia que demuestran la presencia de *Helicobacter pylori* en la vesícula o vías biliares de pacientes con colelitiasis, es cierto también que muchas investigaciones no han encontrado alguna relación entre esta bacteria y su contribución en la formación de cálculos biliares. Así mismo, cabe resaltar la importancia de reforzar la prevención mediante una higiene adecuada y hábitos de consumo saludables que reduzcan al mínimo la adquisición de esta bacteria que podría conllevar desde patologías leves hasta enfermedades cancerígenas de gran impacto negativo en nuestra salud; por ende, debería planificarse más políticas de salud orientadas a combatir este

microorganismo patógeno y no pase desapercibido en pro del bienestar de todos los peruanos.

CONCLUSIONES

1. La prevalencia a nivel mundial de litiasis vesicular es más alta en personas del hemisferio occidental en contraposición a los habitantes del hemisferio oriental.
2. El *H. pylori* se evidencia 3,5 veces más en personas con cálculos biliares y 9,9 veces más, en personas con cáncer de vesícula biliar.
3. Investigaciones han determinado la relación de especies de *H. pylori* o *Helicobacter spp* con enfermedades hepatobiliares, no obstante, aún existe controversia sobre su asociación.
4. Estudios prospectivos han demostrado que la infección por *Helicobacter pylori* está asociado a litiasis vesicular; sin embargo, otras investigaciones que no han conseguido determinar una asociación estadísticamente significativa.
5. La infección por *Helicobacter Pylori* también está asociada significativamente a la presencia de pólipos colecísticos; y en colecistitis aguda y crónica.
6. No existe evidencia Nivel 1 de acuerdo a la medicina basada en evidencias de Oxford 2009, que permita validar rotundamente la relación entre la infección por *Helicobacter pylori* y los cálculos biliares.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420-9.
2. Lanas-Gimeno A, Domingo SM, Gomollón F. Tratamiento inicial y del fracaso en la erradicación de la infección por Helicobacter pylori. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 1 de febrero de 2020;13(2):106-10.
3. Ferrari F, Dutra ECG, Zanardi HC, Scolaro BL, Ferrari OM, Ferrari F, et al. TIME TRENDS OF HELICOBACTER PYLORI PREVALENCE IN ITAJAÍ - SC: A RETROSPECTIVE STUDY OF 25 YEARS BASED ON ENDOSCOPIC DATABASE. *Arquivos de Gastroenterologia*. marzo de 2019;56(1):10-4.
4. Pareja Cruz A, Navarrete Mejía PJ, Parodi García JF. Seroprevalencia de infección por Helicobacter pylori en población adulta de Lima, Perú 2017. *Horizonte Médico (Lima)*. abril de 2017;17(2):55-8.
5. Ciaula AD, Wang DQ-H, Portincasa P. Cholesterol cholelithiasis: part of a systemic metabolic disease, prone to primary prevention. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 1 de febrero de 2019;13(2):157-71.
6. Tanaja J, Lopez RA, Meer JM. Cholelithiasis [Internet]. StatPearls Publishing; 2019 [citado 9 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470440/>
7. Alanazi MMR, Ali AMB, Alaleimi WS, Alrowaili AMZ, Alshammari SMM, Alanazi SRR, et al. Prevalence and Determinant Factors of Chronic Calculous Cholecystitis among Senile Population Arar, KSA. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*. 1 de julio de 2018;72(10):5416-20.
8. PERÚ EP de SESA. Litiasis vesicular afecta al 60% de peruanos, revelan [Internet]. [citado 7 de agosto de 2020]. Disponible en:

<https://andina.pe/agencia/noticia-litiasis-vesicular-afecta-al-60-peruanos-revelan-287388.aspx>

9. Tratamiento de Litiasis vesicular (Cálculos en la vesícula) en Lima Perú | Centro de Cirugía por Endoscopia en el Perú [Internet]. [citado 7 de agosto de 2020]. Disponible en: <http://cirugiaendoscopica peru.com/?q=node/195>
10. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease- 2 Volume Set - 9th Edition [Internet]. [citado 9 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.elsevier.com/books/sleisenger-and-fordtrans-gastrointestinal-and-liver-disease-2-volume-set/feldman/978-1-4160-6189-2>
11. Castro-Torres IG, Bermúdez-Camps IB. Fisiopatología de cálculos biliares de colesterol: la búsqueda de una diana terapéutica. 2015;26(2):11.
12. Helaly GF, El-Ghazzawi EF, Kazem AH, Dowidar NL, Anwar MM, Attia NM. Detection of Helicobacter pylori infection in Egyptian patients with chronic calculous cholecystitis. Br J Biomed Sci. 2014;71(1):13-8.
13. Gunasekaran P, Vinson I. Helicobacter pylori colonization of gallbladder in patients with symptomatic cholelithiasis. International Surgery Journal. 22 de junio de 2017;4(7):2194-6.
14. Xu M-Y, Ma J-H, Yuan B-S, Yin J, Liu L, Lu Q-B. Association between Helicobacter pylori infection and gallbladder diseases: A retrospective study. J Gastroenterol Hepatol. junio de 2018;33(6):1207-12.
15. Grigor'eva IN, Romanova TI. Gallstone Disease and Microbiome. Microorganisms [Internet]. 2 de junio de 2020 [citado 5 de agosto de 2020];8(6). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7356158/>
16. Esmat G, El-Bendary M, Zakarya S, Ela MA, Zalata K. Role of Helicobacter pylori in patients with HCV-related chronic hepatitis and cirrhosis with or without hepatocellular carcinoma: possible association with disease progression. J Viral Hepat. julio de 2012;19(7):473-9.

17. García A, Feng Y, Parry NMA, McCabe A, Mobley MW, Lertpiriyapong K, et al. Helicobacter pylori infection does not promote hepatocellular cancer in a transgenic mouse model of hepatitis C virus pathogenesis. Gut Microbes. diciembre de 2013;4(6):577-90.
18. Polyzos SA, Kountouras J, Papatheodorou A, Patsiaoura K, Katsiki E, Zafeiriadou E, et al. Helicobacter pylori infection in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Metab Clin Exp. enero de 2013;62(1):121-6.
19. Sathar SA, Kunnathuparambil SG, Sreesh S, Narayanan P, Vinayakumar KR. Helicobacter pylori infection in patients with liver cirrhosis: prevalence and association with portal hypertensive gastropathy. Ann Gastroenterol. 2014;27(1):48-52.
20. Okushin K, Takahashi Y, Yamamichi N, Shimamoto T, Enooku K, Fujinaga H, et al. Helicobacter pylori infection is not associated with fatty liver disease including non-alcoholic fatty liver disease: a large-scale cross-sectional study in Japan. BMC Gastroenterol. 19 de febrero de 2015;15:25.
21. Sumida Y, Kanemasa K, Imai S, Mori K, Tanaka S, Shimokobe H, et al. Helicobacter pylori infection might have a potential role in hepatocyte ballooning in nonalcoholic fatty liver disease. J Gastroenterol. septiembre de 2015;50(9):996-1004.
22. Baeg MK, Yoon SK, Ko S-H, Noh Y-S, Lee I-S, Choi M-G. Helicobacter pylori infection is not associated with nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol. 28 de febrero de 2016;22(8):2592-600.
23. Wang J, Chen R-C, Zheng Y-X, Zhao S-S, Li N, Zhou R-R, et al. Helicobacter pylori infection may increase the risk of progression of chronic hepatitis B disease among the Chinese population: a meta-analysis. Int J Infect Dis. septiembre de 2016;50:30-7.
24. Wang J, Li W-T, Zheng Y-X, Zhao S-S, Li N, Huang Y, et al. The Association between Helicobacter pylori Infection and Chronic Hepatitis C: A Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. Gastroenterol Res Pract. 2016;2016:8780695.

25. Chen C-X, Mao Y-S, Foster P, Zhu Z-W, Du J, Guo C-Y. Possible association between *Helicobacter pylori* infection and nonalcoholic fatty liver disease. *Appl Physiol Nutr Metab*. marzo de 2017;42(3):295-301.
26. Cheng D-D, He C, Ai H-H, Huang Y, Lu N-H. The Possible Role of *Helicobacter pylori* Infection in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Front Microbiol*. 2017;8:743.
27. Kim TJ, Sinn DH, Min YW, Son HJ, Kim JJ, Chang Y, et al. A cohort study on *Helicobacter pylori* infection associated with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol*. noviembre de 2017;52(11):1201-10.
28. Tang DM, Kumar S. The Association Between *Helicobacter pylori* Infection and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Curr Gastroenterol Rep*. febrero de 2017;19(2):5.
29. Cai O, Huang Z, Li M, Zhang C, Xi F, Tan S. Association between *Helicobacter pylori* Infection and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Single-Center Clinical Study. *Gastroenterol Res Pract*. 2018;2018:8040262.
30. Fan N, Peng L, Xia Z, Zhang L, Wang Y, Peng Y. *Helicobacter pylori* Infection Is Not Associated with Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Cross-Sectional Study in China. *Front Microbiol*. 2018;9:73.
31. Mohamed AA, Elshimy AA, El Sadik AO, Ezzat E, Nasar M, Elshaer SSM, et al. Association between Severity of Liver Disease, Frequency of *Helicobacter pylori* Infection, and Degree of Gastric Lesion in Egyptian Patients with Hepatitis B Virus Infection. *Am J Trop Med Hyg*. 2018;98(1):221-6.
32. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Panjawatanan P, Manatsathit W, Jaruvongvanich V, Ungprasert P. *Helicobacter pylori* and Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Gastroenterol*. junio de 2018;52(5):386-91.
33. Chen C, Zhang C, Wang X, Zhang F, Zhang Z, Ma P, et al. *Helicobacter pylori* infection may increase the severity of nonalcoholic fatty liver disease

via promoting liver function damage, glycometabolism, lipid metabolism, inflammatory reaction and metabolic syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* julio de 2020;32(7):857-66.

34. Abo-Amer YE-E, Sabal A, Ahmed R, Hasan NFE, Refaie R, Mostafa SM, et al. Relationship Between *Helicobacter pylori* Infection and Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in a Developing Country: A Cross-Sectional Study. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020;13:619-25.
35. Doulberis M, Srivastava S, Polyzos SA, Kountouras J, Papaefthymiou A, Klukowska-Rötzler J, et al. Active *Helicobacter pylori* Infection is Independently Associated with Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *J Clin Med.* 30 de marzo de 2020;9(4).
36. Zhou D, Zhang Y, Gong W, Mohamed SO, Ogbomo H, Wang X, et al. Are *Helicobacter pylori* and other *Helicobacter* species infection associated with human biliary lithiasis? A meta-analysis. *PLoS ONE.* 2011;6(11):e27390.
37. Bulajic M, Maisonneuve P, Schneider-Brachert W, Müller P, Reischl U, Stimec B, et al. *Helicobacter pylori* and the risk of benign and malignant biliary tract disease. *Cancer.* 1 de noviembre de 2002;95(9):1946-53.
38. Cen L, Pan J, Zhou B, Yu C, Li Y, Chen W, et al. *Helicobacter Pylori* infection of the gallbladder and the risk of chronic cholecystitis and cholelithiasis: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter.* febrero de 2018;23(1).
39. Khan SA, Mushtaq H, Raza A, Mustafa MN, Alam S. Association of Clinicopathological features of Cholecystitis with *Helicobacter Pylori* Infection in Gall bladders. *Journal of Islamabad Medical & Dental College.* 29 de septiembre de 2019;8(3):117-22.
40. Fatemi SM, Doosti A, Shokri D, Ghorbani-Dalini S, Molazadeh M, Tavakoli H, et al. Is There a Correlation between *Helicobacter Pylori* and Enterohepatic *Helicobacter* Species and Gallstone Cholecystitis? *Middle East J Dig Dis.* enero de 2018;10(1):24-30.

41. Motie M, Rezapanah A, Abbasi H, Memar B, Arianpoor A. The Relationship Between Cholecystitis and Presence of *Helicobacter pylori* in the Gallbladder. *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences* [Internet]. julio de 2017 [citado 10 de febrero de 2020];19(7). Disponible en: <http://zjrms.com/en/articles/9621.html>
42. Arismendi-Morillo G, Cardozo-Ramones V, Torres-Nava G, Romero-Amaro Z. [Histopathological study of the presence of *Helicobacter pylori*-type bacteria in surgical specimens from patients with chronic cholecystitis]. *Gastroenterol Hepatol*. septiembre de 2011;34(7):449-53.
43. Mishra RR, Tewari M, Shukla HS. *Helicobacter pylori* and pathogenesis of gallbladder cancer. *J Gastroenterol Hepatol*. febrero de 2011;26(2):260-6.
44. Cherif S, Rais H, Hakmaoui A, Sellami S, Elantri S, Amine A. Linking *Helicobacter pylori* with gallbladder and biliary tract cancer in Moroccan population using clinical and pathological profiles. *Bioinformation*. 31 de octubre de 2019;15(10):735-43.
45. Shukla HS, Tewari M. Discovery of *Helicobacter pylori* in gallbladder. *Indian J Gastroenterol*. 1 de abril de 2012;31(2):55-6.
46. Ari A, Tatar C, Yarikaya E. Relationship between *Helicobacter pylori*-positivity in the gallbladder and stomach and effect on gallbladder pathologies. *J Int Med Res*. octubre de 2019;47(10):4904-10.
47. Zhang F-M, Yu C-H, Chen H-T, Shen Z, Hu F-L, Yuan X-P, et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with gallstones: Epidemiological survey in China. *World J Gastroenterol*. 7 de agosto de 2015;21(29):8912-9.
48. Attaallah W, Yener N, Ugurlu MU, Manukyan M, Asmaz E, Aktan AO. Gallstones and Concomitant Gastric *Helicobacter pylori* Infection. *Gastroenterol Res Pract*. 2013;2013:643109.
49. Bansal VK, Misra MC, Chaubal G, Datta Gupta S, Das B, Ahuja V, et al. *Helicobacter pylori* in gallbladder mucosa in patients with gallbladder disease. *Indian J Gastroenterol*. 1 de abril de 2012;31(2):57-60.

50. Javaherzadeh M, Shekarchizadeh A, Sabet B, Mousavi-Almaleki SA, Mirafsharieh A. Simultaneous Helicobacter Pylori Infection in Gastric Mucosa and Gallbladder Mucosa in Patients with Cholecystitis; Is There Any Relationship? Academic Journal of Surgery. 17 de septiembre de 2016;3(1-2):12-4.

ANEXOS

AUTOR Y AÑO DE PUBLICACIÓN.	ESTUDIO	NÚMERO DE MUESTRA	TIPO DE ESTUDIO	VALOR DE “p”
<p>Cherif et al. (Marruecos, 2019)</p>	<p>Linking Helicobacter pylori with gallbladder and biliary tract cancer in Moroccan population using clinical and pathological profiles</p>	<p>n= 89</p>	<p>Transversal analítico</p>	<p>< 0.001</p>
<p>Ari et al. (Turquía, 2019)</p>	<p>Relationship between Helicobacter pylori-positivity in the gallbladder and stomach and effect on gallbladder pathologies</p>	<p>n = 60 Con litiasis vesicular=27 Sin litiasis vesicular=33</p>	<p>Casos y controles</p>	<p>>0.05</p>
<p>Fatemi et al. (Arabia, 2018)</p>	<p>Is There a Correlation between Helicobacter Pylori and Enterohepatic Helicobacter Species and Gallstone Cholecystitis?</p>	<p>n = 77 Litiasis vesicular=25 Colecistitis aguda= 24 Colecistitis crónica= 28</p>	<p>Casos y controles</p>	<p>0.003</p>

Motie et al. (Irán, 2017)	The Relationship Between Cholecystitis and Presence of Helicobacter pylori in the Gallbladder	n = 84	Casos y controles	>0.05
Zhang et al. (China, 2016)	Helicobacter pylori infection is associated with gallstones: Epidemiological survey in China	n = 10016	Cohorte prospectiva	< 0.05
Javaherzadeh et al. (Irán, 2016)	Simultaneous Helicobacter Pylori Infection in Gastric Mucosa and Gallbladder Mucosa in Patients with Cholecystitis; Is There Any Relationship?	n = 43	Casos y controles	>0.05
Attaallah et al. (Turquía, 2014)	Gallstones and Concomitant Gastric Helicobacter pylori Infection	n = 94	Cohorte prospectiva	< 0.001

<p>Helaly et al. (Egipto, 2014)</p>	<p>Detection of Helicobacter pylori infection in Egyptian patients with chronic calcular cholecystitis</p>	<p>n = 30</p>	<p>Transversal analítico</p>	<p><0.01</p>
<p>Bansal et al. (India, 2012)</p>	<p>Helicobacter pylori in gallbladder mucosa in patients with gallbladder disease</p>	<p>n = 49</p>	<p>Casos y controlés</p>	<p><0.0001</p>