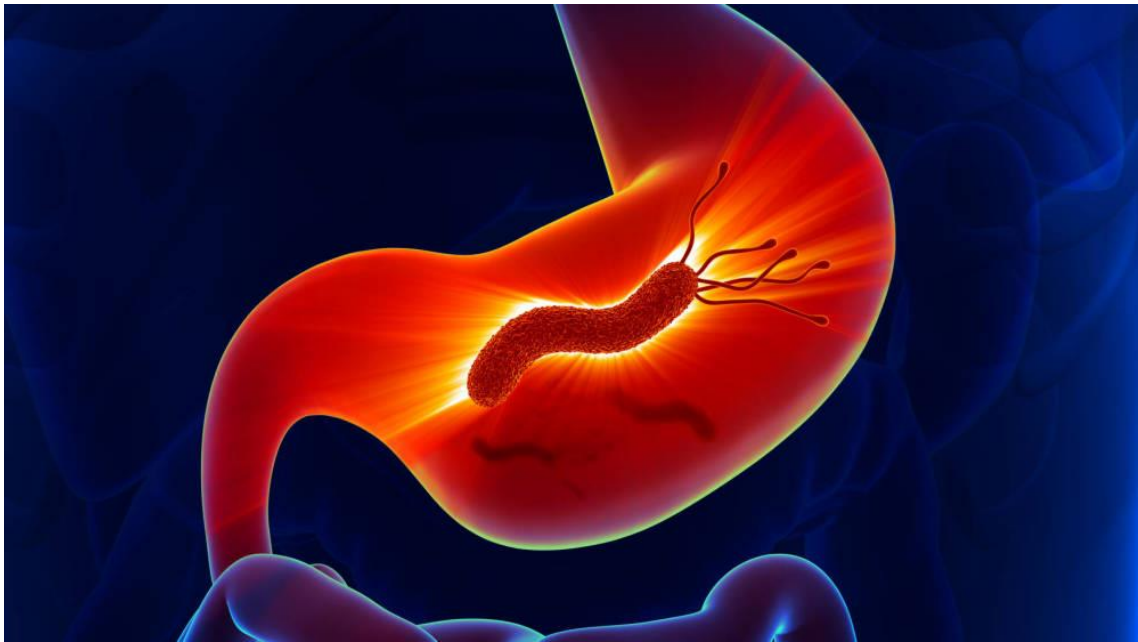




# *HELICOBACTER PYLORI:*

## LA HISTORIA DE UNA BACTERIA MUY PECULIAR



FELIPE ANDRÉS MÁRQUEZ MORALES

Facultad de Farmacia

Universidad de Sevilla





Facultad de Farmacia

Universidad de Sevilla

# Trabajo Fin de Máster

Máster en Especialización profesional en Farmacia

*Helicobacter pylori*: La historia de una bacteria muy peculiar

Felipe Andrés Márquez Morales

Departamento de Microbiología y Parasitología

Tutor: Miguel Ángel Caviedes Formento

Tutor: Ignacio David Rodríguez Llorente

Revisión Bibliográfica

## ÍNDICE

	Página
1. RESUMEN .....	2
2. PALABRAS CLAVE .....	2
3. INTRODUCCIÓN .....	3
4. OBJETIVOS .....	5
5. METODOLOGÍA .....	5
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	6
6.1. Detección de <i>Helicobacter pylori</i> .....	6
6.2. Epidemiología .....	10
6.3. Manifestaciones extragastrointestinales .....	12
6.4. Saliva y placa dental como reservorios .....	15
6.5. Impacto de la terapia periodontal en la infección por <i>H. pylori</i> en la placa dental .....	16
6.6. Resistencia a los tratamientos .....	17
6.7. Adecuación del tratamiento .....	20
6.8. Posología .....	24
6.9. Inmunidad y <i>H. pylori</i> .....	25
6.10. Tratamientos naturales para <i>H. pylori</i> .....	27
6.10.1. Aceite de oliva virgen .....	27
6.10.2. <i>Nigella sativa</i> o comino negro .....	28
6.10.3. Resina de lentisco .....	29
6.10.4. Arándanos .....	30
6.10.5. Própolis .....	32
6.10.6. Albaricoque japonés .....	33
6.10.7. Curcumina .....	34
6.10.8. Canela .....	34
6.10.9. Brócoli .....	35
6.11. Probióticos en el tratamiento contra <i>H. pylori</i> .....	37
6.12. Ozonoterapia .....	39
7. CONCLUSIONES .....	41
8. BIBLIOGRAFÍA .....	42

## 1. RESUMEN

*Helicobacter pylori*, una de las pocas bacterias capaces de desarrollarse en el medio ácido existente en el estómago de los humanos, es muy conocida por los problemas estomacales que origina. Se ha observado que también pueden ser reservorios de la bacteria la saliva y la placa dental. Las poblaciones menos desarrolladas suelen ser las que tienen las tasas de infección mayores. Aquí influyen mucho los factores de riesgo como pueden ser la higiene, la situación socioeconómica de las poblaciones, la raza, la localización geográfica, etc.

El tratamiento más empleado ha sido siempre la triple terapia (inhibidor de bomba de protones+claritromicina+metronidazol) aunque actualmente se está viendo que la bacteria responde mejor a la terapia cuádruple (la cual incluye otro antibiótico más, que normalmente suele ser amoxicilina y si hay alergia a la penicilina puede cambiarse por tetraciclina o doxiciclina) y genera menos resistencia, por lo que hace menos frecuente la necesidad de tratamientos de rescate. *H. pylori* adquiere resistencia a los antibióticos utilizados para su erradicación de forma relativamente fácil y se encuentra en aumento actualmente. Las cepas más comunes son las resistentes a claritromicina, pero también existen cepas resistentes a levofloxacino y metronidazol. En relación con esto, se ha visto que las cepas más virulentas suelen ser las menos resistentes a claritromicina.

Algunos productos naturales parecen tener cierta actividad frente a la infección por la bacteria, lo que podrían considerarse tratamientos naturales aunque aún no está completamente dilucidado. Algunos de ellos son los arándanos, el própolis, el brócoli, la resina de lentisco, etc.

Otro punto importante es que *H. pylori* tiene cierta relación con diversas patologías como pueden ser la anemia ferropénica, la púrpura trombocitopénica y otras enfermedades alérgicas como, por ejemplo, el asma, y puede tener frente a ellas un efecto tanto negativo para unas como positivo para otras. Está muy implicada en las úlceras pépticas y puede ser un factor de riesgo para generar cáncer gástrico.

## 2. PALABRAS CLAVE

*Helicobacter pylori*, tratamiento, niños, resistencia, saliva, placa dental, detección.

### 3. INTRODUCCIÓN

*Helicobacter pylori* es una bacteria Gram negativa, con forma de espiral (Figura 1), que sobrevive a pH ácido, fundamentalmente podemos encontrarla en la zona del estómago y a principios del intestino delgado (duodeno). Su presencia en el organismo humano suele generar problemas gástricos como dolor epigástrico, úlceras gástricas y también

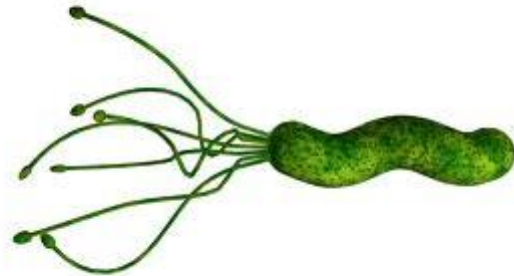


Figura 1. Aspecto de *H. pylori* (<https://culturacientifica.com/2014/01/16/la-bacteria-que-llego-america-antes-que-colon/>, 2014)

se le ha relacionado con cáncer gástrico (potenciando la aparición de este) (Harvey *et al.*, 2007; Madigan *et al.*, 2009).

Esta bacteria fue descubierta por Robin Warren en el año 1979, analizando muestras gástricas de pacientes con gastritis crónica activa, en las que observó bacterias en forma de espiral localizadas entre la capa mucosa y la superficie del epitelio. Por tanto, empezó a pensar que la gastritis podría deberse a esta bacteria, hecho que confirmó dos años más tarde. Este fue el mérito real, asociar esta bacteria como factor etiológico de las alteraciones inflamatorias de la mucosa gástrica del ser humano. En 1981 el médico Barry Marshall (Figura 2) apoyó la idea de Warren (Figura 2) y, posteriormente, en 1982 logaron el cultivo de *H. pylori* a partir del moco obtenido de las biopsias de pacientes con gastritis. Por el contrario, no encontraron bacterias en el cultivo de muestras de pacientes sanos. Hasta entonces se pensaba que las gastritis y úlceras gástricas estaban producidas



Figura 2. A la derecha Barry Marshall y a la izquierda Robin Warren en un laboratorio de Australia (<http://www.scielo.org.co/pdf/rcq/v31n3/v31n3a02.pdf>, 2016)

por estrés o comida picante, ya que se creía que las bacterias no podían sobrevivir al pH ácido del estómago. En 1983 ambos autores comunicaron sus observaciones, con estudios histopatológicos y tinciones, denominando en un principio a la

bacteria *Campylobacter pyloridis* y pasando después a llamarla *Campylobacter pylori* (Hernández-Chavarría y Rivera, 2003). La bacteria fue incluida en el género *Campylobacter* de forma provisional, ya que poseía cierta similitud con este en lo que a morfología y ciertas características bioquímicas se refiere, así como la capacidad de microaerofilia y el crecimiento en el mismo medio de cultivo. Por otro lado, se diferenciaban en la ausencia de múltiples flagelos en *Campylobacter*, que si estaban presentes en la “nueva bacteria” y en la cantidad de enzima ureasa, ya que era mucho mayor (Pajares y Gisbert, 2006).

Mediante la medición del porcentaje de guanina y citosina en el ADN, otro grupo intentó determinar si pertenecía o no al género *Campylobacter*, obteniéndose como resultado que había mucha diferencia entre la bacteria incógnita y este género. Sin embargo, por ese tiempo unos microbiólogos australianos habían descubierto a partir del intestino de unos corzos bacterias del género *Helicobacter*, y comparando con esta se encontraban valores de citosina y guanina muy similares, catalogándola finalmente como *Helicobacter pylori* (Pajares y Gisbert, 2006).

En 1985, para demostrar que la bacteria era la causa del problema, el Dr. Marshall se autoinfectó con un caldo que contenía *H. pylori* procedente de un paciente con dispepsia no ulcerosa, y a las 2 semanas tenía la misma sintomatología que el paciente. Se le hicieron endoscopia y biopsia y se identificó a la bacteria presente en el estómago. Esto representaba de manera contundente el cumplimiento de varios postulados de Koch. Desde entonces cambiaron los tratamientos y cirugías que se usaban para las afecciones gástricas y se comenzaron a utilizar los tratamientos basados en antibióticos (Hernández-Chavarría y Rivera, 2003).

La infección por *H. pylori* también se ha relacionado en algunos casos con enfermedades no digestivas, como son aterosclerosis, alteraciones vasculares, hipertensión, isquemia, accidente cerebrovascular, etc. Parece que afecta también en cierto modo a la enfermedad de Alzheimer, porque al generar cambios en la barrera hematoencefálica hace que las condiciones sean favorables para empeorar las manifestaciones clínicas y facilitar el avance de la enfermedad. Una hipótesis que existe es que la bacteria llegue por vía oral o nasal al cerebro, produciendo degeneración neuronal. Esta degeneración puede producirse en el bulbo olfatorio, lo que desemboca en la disfunción del sistema olfatorio,

y esta es una de las características de la mayoría de las personas que tienen principios de Alzheimer, que empiezan perdiendo capacidad olfatoria (Doulberis *et al.*, 2018).

#### 4. OBJETIVOS

Los objetivos principales del siguiente trabajo se ciñen a los siguientes puntos:

- Exponer algunas de las técnicas de detección de *H. pylori*.
- Dar a conocer la epidemiología de la bacteria en diferentes lugares del mundo.
- Mostrar la evolución de los tratamientos existentes para la erradicación de la bacteria.
- Estudiar las resistencias a los tratamientos comúnmente utilizados y las alternativas a estos

Otros objetivos del trabajo son:

- Analizar tratamientos naturales para la erradicación de la infección.
- Estudiar las manifestaciones de la bacteria fuera del sistema digestivo.

#### 5. METODOLOGÍA

Esta revisión bibliográfica se denomina “*Helicobacter pylori*: la historia de una bacteria muy peculiar”.

Las palabras clave para la revisión han sido las siguientes: *Helicobacter pylori*, tratamiento, niños, resistencia, saliva, placa dental, detección.

Para la traducción de los textos en inglés se ha utilizado el traductor de Google (<https://translate.google.com/?hl=es>) y a veces también la página web de traducción de El Mundo (<http://www.elmundo.es/traductor/>).

Las fuentes de información han sido tanto libros en papel que estaban a mi alcance como páginas web de revistas científicas y bases de datos de las que he obtenido artículos de revisión. Principalmente son:

- Pubmed → <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- Science direct → <https://www.sciencedirect.com/>

## 6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 6.1. Detección de *Helicobacter pylori*

Existen muchas técnicas para detectar la presencia de esta bacteria en el organismo, y pueden ser de dos tipos, tanto invasivas como no invasivas. Las más utilizadas vamos a explicarlas brevemente en esta sección:

- Invasivas. Necesitan de una muestra de biopsia a partir de una endoscopia:
  - o **Prueba de la ureasa** (Figura 3). Al ser *H. pylori* una bacteria productora de cantidades relativamente elevadas de ureasa, es posible detectar la

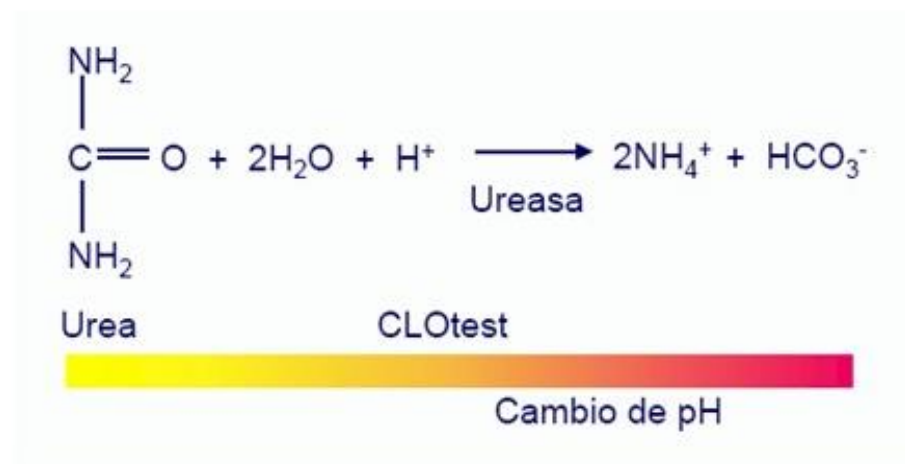


Figura 3. Reacción de la ureasa

([http://www.portalesmedicos.com/imagenes/publicaciones/0802\\_helicobacter\\_pylori/principio\\_prueba\\_rapida\\_ureasa.jpg](http://www.portalesmedicos.com/imagenes/publicaciones/0802_helicobacter_pylori/principio_prueba_rapida_ureasa.jpg), 2011)

actividad de esta enzima y a partir de ella deducir la presencia del microorganismo. Se pone la muestra de biopsia del estómago en un tubo al que se le añade urea y un indicador de pH. La urea se hidroliza generándose iones  $\text{NH}_4^+$  lo cual hace que se produzca una variación de pH y por tanto vire la coloración del tubo. Debe dejarse tan solo un plazo de una hora ya que otras bacterias también pueden producir ureasa pero en mucha menor cantidad, y si lo dejamos más tiempo puede que observemos cambios, pero no son debidos a *H. pylori* ya que esta transforma la urea en unos 20 minutos, mientras que otras bacterias tardarían mucho mas tiempo por la escasez de enzima. Es un método cualitativo.



- **Histología.** Se basa en tomar una muestra de tejido del estómago y analizarla al microscopio tras aplicarle alguno de los distintos métodos de tinción existentes: tinción con azul de metileno, tinción de Giemsa (más utilizada por ser económica y buenos resultados) (Figura 4), tinción con hematoxilina-eosina, tinción de Warthin-Starry con nitrato de plata, etc.

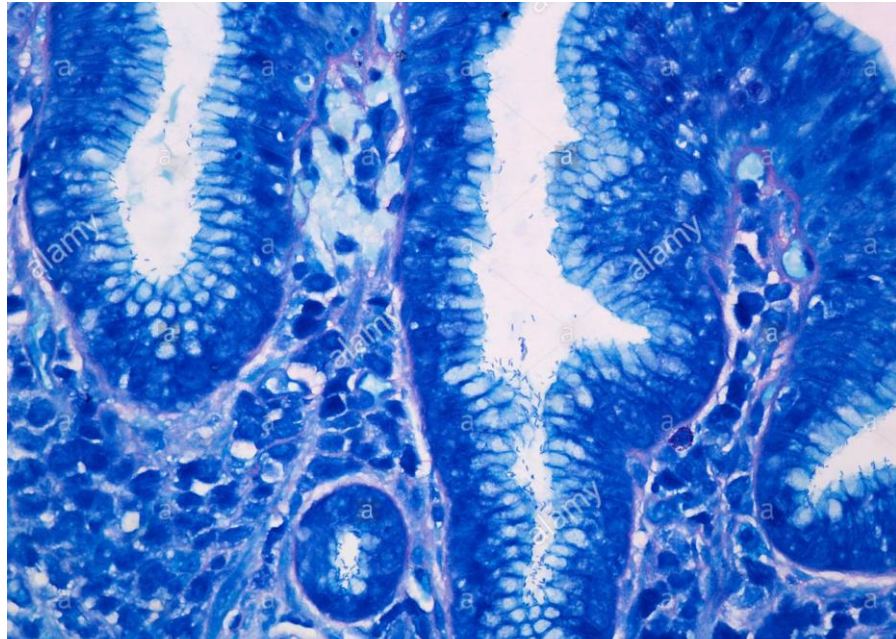


Figura 4. *Helicobacter pylori* en el estómago humano visto en amplificación 400x con tinción de Giemsa (<https://www.alamy.es/foto-helicobacter-pylori-en-el-estomago-humano-visto-en-amplificacion-400x-con-tincion-de-giemsa-140753458.html>, 2017)

- **Cultivo.** Esta técnica consiste en sembrar placas que contienen medios selectivos, compuestos por agar Columbia, Brucella o Mueller-Hinton adicionados de sangre, 4 antibióticos (normalmente) y otros componentes (isovitalex, almidón, etc.). Los antibióticos aquí añadidos tienen como función reducir la carga bacteriana acompañante, y que solo crezca *H. pylori*. Hay que cuidar las condiciones de incubación ya que al ser un microorganismo microaerófilo necesita una presión baja de oxígeno y presencia de CO<sub>2</sub>. Tras el cultivo también debemos hacer una tinción para identificar la bacteria, y ver a qué cepa corresponde.
- **PCR.** De la muestra de biopsia se extrae el ADN a concentraciones muy bajas mediante el uso de kits comerciales existentes o métodos de laboratorio bien conocidos, que usan proteinasa K, fenol-cloroformo, etc., y a partir de esto seleccionamos el segmento que queremos amplificar, correspondiente a los genes de la bacteria.

- No invasivas. No necesitan que se realice una endoscopia:
  - **Prueba del aliento**. Es una prueba cualitativa similar a la de la ureasa, en la que también mediremos la actividad de esta enzima (Figura 5), pero a diferencia de la anterior, esta estudia todo el estómago, no solo una muestra. Se realiza administrando al paciente urea marcada con  $^{14}\text{C}$ , la cual será hidrolizada por la enzima producida por la bacteria, y posteriormente el  $\text{CO}_2$  generado será expulsado por los pulmones a través del aliento. La cantidad de  $\text{CO}_2$  marcado está relacionada con la actividad de la ureasa lo que se relaciona también con la presencia de *H. pylori*.

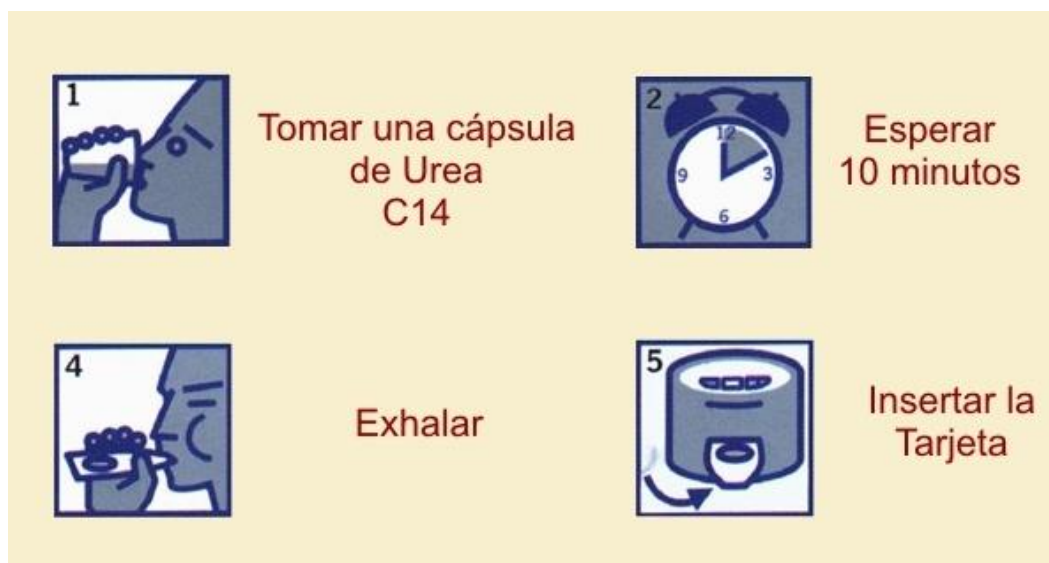


Figura 5. Proceso de ejecución de la prueba del aliento para identificar la existencia de *H. pylori* (<https://www.segundomedico.com/la-prueba-del-aliento-o-de-la-urea-en-que-consiste/>, 2015)

- **Serología**. Su fundamento se encuentra en la detección de anticuerpos frente al microorganismo presentes en el suero del paciente. Esta técnica tiene una limitación, y es que no podemos diferenciar si la bacteria ha estado, o continúa dentro del organismo. Al principio, la respuesta inmunitaria frente a esta bacteria genera un aumento de inmunoglobulinas M (IgM), pero será poco duradero. Después comenzarán a aumentar las IgG (Figura 6) e IgA y estas persistirán durante 6 meses aproximadamente. Esto hace que sea un problema a la hora de detectar si la infección está presente o si ya la ha pasado el paciente. Se utilizan distintas técnicas para detectar la presencia de anticuerpos, pero las más usadas son la técnica de ELISA y las inmunocromatográficas. La ELISA es la que ha dado mejores

resultados, con una especificidad de hasta 98%. Los inmunoensayos (Western Blot) son muy fiables para la detección de anticuerpos frente a antígenos específicos de esta bacteria como son VacA y CagA.

Solo este tipo de pruebas permiten realizar estudios epidemiológicos y fijar la prevalencia y edad de adquisición de la infección por *H. pylori*.

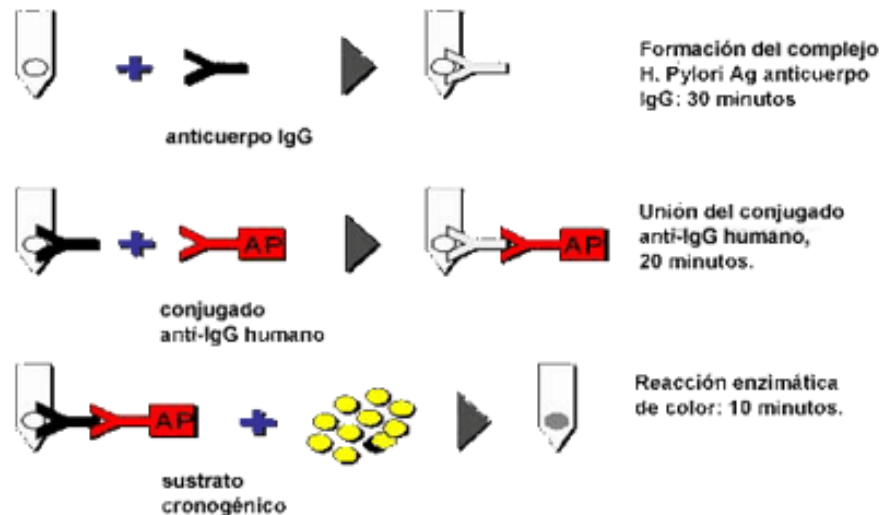


Figura 6. Unión de antígeno preparado con los anticuerpos anti-*H.pylori* ([https://impulsoraasea.com/mod\\_productos/pilory.php](https://impulsoraasea.com/mod_productos/pilory.php), 2011).

- **Detección de antígenos en heces.** Se comprueba la presencia de antígenos de la bacteria mediante técnicas inmunoenzimáticas como ELISA. Esto se emplea cuando queremos comprobar la existencia de la infección por *H. pylori* o bien cuando hemos finalizado el tratamiento para saber si ha sido efectivo y confirmar la erradicación (Bermúdez *et al.*, 2009).

## 6.2. Epidemiología

Son muchos factores los que afectan a la prevalencia de la infección provocada por la bacteria *H. pylori* como, por ejemplo, la edad, la localización geográfica, el nivel social y económico o también la raza. Los países en desarrollo (países de África, América del sur y Asia) tienen una prevalencia de la bacteria bastante más alta que los países del mundo desarrollado.

En un estudio realizado para comprobar la prevalencia en distintos lugares del mundo (África, Asia, Europa, América del Sur y del Norte) (Figura 7), utilizando como técnica de análisis las pruebas serológicas principalmente, consiguieron los siguientes datos referentes a las tasas de infección: las más altas fueron para Corea del Sur con un 50,8%, Shanghái 71,7% y Sudáfrica 66,1% mientras las más bajas fueron para EEUU con un 7,5% de infección y Australia con un 15,5% (Goh *et al.*, 2011).

La edad con mayor prevalencia de la infección en los países desarrollados es un poco mayor que en los países que se encuentran en vías de desarrollo. En un estudio realizado por Hunt *et al.* (2011), se analizaron muestras procedentes de niños de diversos países, obteniendo tasas de infección por *H. pylori* diferentes según la localización. Los niños de Etiopía de entre 2 y 4 años presentaron una tasa de un 48%, y los adultos de este mismo país del 96%. En Nigeria, la prevalencia en niños de 5 a 9 años fue del 82%, y en adultos variaba entre 70-90%. En los niños de entre 5 y 9 años, de México, fue del 43% y en los adultos estaba entre 70 y 90%.

En países más desarrollados, por ejemplo en Canadá, la presencia de la bacteria en niños de 5 a 18 años fue del 7,1%, mientras que entre los adultos de 50-80 años fue del 23,1%. Si hablamos de Europa, el país que presentaba mayor número de niños infectados entre 1 y 17 años era Bulgaria (61,7%), mientras que el país con menor número de niños infectados fueron los Países Bajos (1,2%) (Iwańczak *et al.*, 2015).

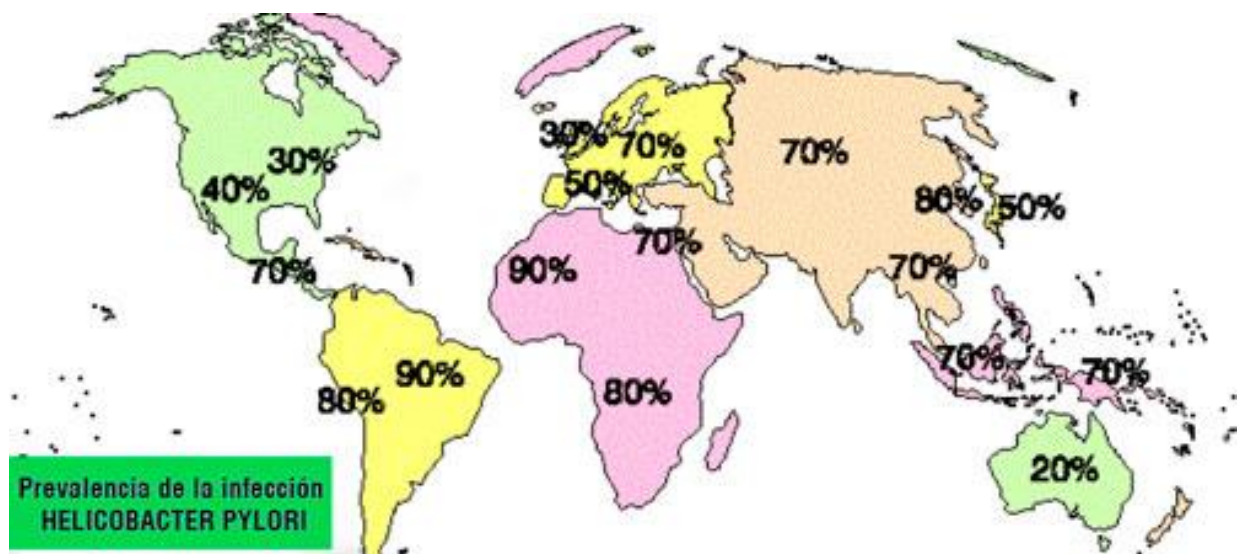


Figura 7. Mapa donde se observa la prevalencia (<http://www.drmarcial.com/page/57/>, 2019)

Posteriormente, se llevó a cabo un estudio en el que se incluyeron a 327 niños de entre 24 y 48 meses que se basaba en la situación de la infección teniendo en cuenta la edad y ciertos factores de riesgo. La técnica utilizada esta vez fue la del test de aliento con urea marcada con  $^{13}\text{C}$ . Los niños con resultados negativos se volvieron a examinar cada año durante los siguientes 4 años. 28 niños del total de 327 estaban infectados con *H. pylori*. La edad media de los que contenían la bacteria fue de 32,78 meses. Los infectados de 3 a 4 años concentraron una tasa de infección de 4,2% y los de 4 a 5 años, de 2,07% cada año. Entre 5 y 8 años solo hubo un infectado. La familia de este niño también estaba infectada, tanto su madre como sus hermanos, y tomó biberón a partir de los 24 meses lo que suponía otro factor de riesgo para infectarse. Se puede concluir por tanto que la infección por *H. pylori* se produce más a una edad menor y a partir de 5 años la probabilidad de infección disminuye considerablemente (Iwańczak *et al.*, 2015).

La alta densidad de población se suma a los anteriormente nombrados factores de riesgo de la infección. La existencia de más de 3 hijos pequeños en una familia, junto con la falta de higiene hacen que aumente la probabilidad de contraer la bacteria y como consecuencia la infección. Bastos *et al.* (2013) dejaron ver que los niños que asistían a la guardería tenían más facilidad para contraer infecciones por *Helicobacter*.

Continuando con el tema, las razones más evidentes de la infección por *Helicobacter* en adultos son, además de las anteriores (estatus socioeconómico, geografía), el nivel de educación, el tabaquismo y el alcohol.

En las últimas décadas, como está mejorando la situación socioeconómica de la población global (aunque existan excepciones), se observan mejoras en las tasas infectivas de *H. pylori*, es decir, son más bajas. También puede deberse esta mejora a los tratamientos antibióticos que se administran para otras infecciones, aunque este tema es algo delicado, ya que también esto podría generar resistencias como abordamos en otro apartado de este mismo trabajo. Ciertos autores estudiaron la variación de infecciones entre un periodo de tiempo determinado, observando las diferencias en la cantidad de personas con anticuerpos frente a *H. pylori*. Ejemplo de ello es el estudio de Kosunen *et al.* (1997), en el que se mostró que en 1973 un 56% de los pacientes resultaron positivos en anticuerpos frente a la bacteria mientras que en 1994 pasó a un 31%. La prevalencia de las cepas más peligrosas también disminuyó de un 34 a un 8%, y las menos virulentas también disminuyeron, aunque en menor proporción (de un 12 a un 6%).

En otro estudio llevado a cabo en Suecia, señalaron que en 23 años (1989-2012) el resultado positivo a anticuerpos contra *H. pylori* en los pacientes del análisis disminuyó significativamente del 38% al 16% (Iwańczak *et al.*, 2015).

### 6.3. Manifestaciones extragastrointestinales

Otro tema a tratar con relación a *H. pylori* es su posible implicación en la anemia ferropénica (Figura 8), la deficiencia de vitamina B12 u otros desajustes similares, así como su influencia en enfermedades alérgicas. Los eventos alérgicos como la rinitis, los picores de la piel, enrojecimiento, etc., son menos prevalentes en pacientes (sobre todo niños) que están infectados por la bacteria (Iwańczak *et al.*, 2015).

Se han realizado diferentes análisis que ponen de manifiesto la producción de anemia ferropénica debida a la existencia de infección por *H. pylori*. Más de la mitad de los pacientes con anemia ferropénica idiosincrática están infectados por la bacteria (es decir, de la cual no se conoce la causa fundamental), y en adición, se ha mostrado en varios estudios de observación e intervención, que erradicando la infección por *H. pylori* se reestablecen los niveles de hierro y se elimina la anemia.

Por todo esto, el informe de consenso sobre *H. pylori* de Maastricht IV y otros órganos nacionales e internacionales recomiendan la erradicación de *H. pylori* para el tratamiento de la anemia ferropénica de origen desconocido (Stein *et al.*, 2010).

En los casos de infección en los que existe anemia, para la erradicación de *H. pylori*, la terapia más eficaz es la que utiliza bismuto (cuádruple terapia), para aumentar las reservas de hemoglobina y de hierro.

Los sistemas por los que se relaciona la anemia ferropénica con la infección por *H. pylori* son: sangrado gastrointestinal crónico oculto debido a las microerosiones de la mucosa gástrica, las bacterias compiten con el organismo humano por el hierro de la dieta, existe poca cantidad de ácido ascórbico en los jugos gástricos lo que puede traducirse en la dificultad para absorber el hierro y la desregulación de la inflamación (el ácido ascórbico



regula de forma positiva las citoquinas proinflamatorias y la hepcidina, regulador esencial para mantener la homeostasis del hierro)(Figura 8) (Noto y Peek, 2015).

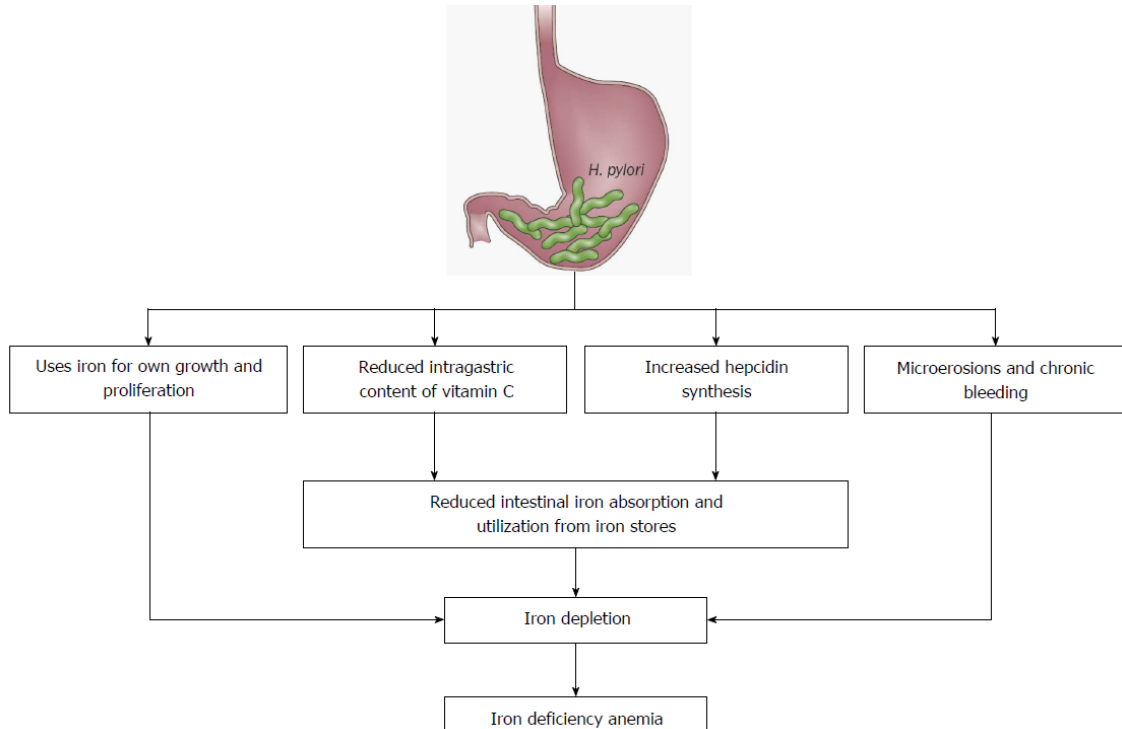


Figura 8. Relación de *H. pylori* con la anemia ferropénica (Franceschi *et al.*, 2014)

En un estudio realizado con pacientes infectados por *H. pylori*, se demostró que en aquellos que además de la infección presentaban anemia ferropénica, el crecimiento de las bacterias era relativamente más rápido y que el consumo de hierro de estas era mayor que el de las cepas de los pacientes que no presentaban anemia. Este entorno de deficiencia de hierro puede desembocar en problemas más graves como pueden ser la displasia y el adenocarcinoma. La producción del adenocarcinoma está mediada a su vez por la citotoxina de *H. pylori*, factor de virulencia asociado al gen *CagA*. Este gen afecta también facilitando la adquisición de hierro por parte de la bacteria, lo que genera una ventaja para la vida de esta. En relación con el adenocarcinoma gástrico o cáncer gástrico, podemos decir que es un tipo de neoplasia en la que se produce un crecimiento descontrolado de las células glandulares del estómago (Noto y Peek, 2015).

Harris *et al.* (2013) demostraron que la existencia de hipoclorhidria debida a la infección estaba relacionada con la deficiencia de hierro detectada en los niños presentes en el estudio (123 niños). Otros investigadores estudiaron la relación entre *H. pylori* y la

púrpura trombocitopénica idiopática aguda. Facilitando la comprensión, esta enfermedad se debe a una disminución importante en la cantidad total de plaquetas, e idiopática nos indica que no se conoce la causa fundamental. Las plaquetas son necesarias para detener el sangrado, pero al presentar un número bajo, pueden producirse hemorragias. El hecho de llamarle púrpura se debe al tono que adquiere la piel (morado). La aguda es muy común en niños de 2 a 6 años, en los que los síntomas aparecen de forma espontánea y tiene una duración menor a 6 meses (<http://www.stanfordchildrens.org/es/topic/default?id=p-rpuratrombocitopnicaidioptica-90-P05424>, 2018). Lu *et al.* (2013) indicaron que la prevalencia de la enfermedad en personas con infección por *H. pylori* y el grupo control (sin infección) eran similares, 41,3% y 35,7%, respectivamente. No se encontraron diferencias entre los recuentos iniciales de plaquetas y los megacariocitos.

Xiong *et al.* (2012), en su metaanálisis, vieron que podía existir una relación entre la infección por *H. pylori* y la púrpura de Henoch-Schonlein. Esta se produce por la rotura de los leucocitos, y suele cursar con coloración morada de la piel, al igual que la anterior, y otras manifestaciones articulares, gastrointestinales y renales, principalmente. Se obtuvieron unos resultados en niños chinos de 49,27% para el grupo que estaba infectado por la bacteria frente a un 23,39% del grupo control. Por lo tanto, se deduce que la erradicación de la infección reduce la probabilidad de sufrir la enfermedad.

Otro análisis realizado en niños, fue el que llevaron a cabo Wang *et al.* (2013), que intentaba relacionar la infección con el asma, aunque los resultados obtenidos no fueron muy satisfactorios. Simplemente, se observó una leve diferencia en cuanto a que la existencia de infección por *H. pylori* protegía frente al asma debido a que produce la activación temprana de los linfocitos T, los cuales son fundamentales para la represión del asma. Karimi *et al.* (2013), a pesar de esto, no pudieron ver la relación entre la infección por *H. pylori* y el asma en niños.

#### 6.4. Saliva y placa dental como reservorios

Tanto la saliva como la placa dental pueden ser reservorios de *H. pylori*, demostrado en varios estudios realizados. Algunos de ellos son el de Ahmed *et al.* (2006), que utilizaron la amplificación por PCR del ARN 16S, para detectar restos de *H. pylori* en muestras de



saliva y muestras gástricas (la PCR o reacción en cadena de la polimerasa es una técnica basada en hacer muchas copias de un fragmento de material genético (ADN o ARN) para así facilitar el proceso de identificación de un microorganismo). Hicieron el estudio partiendo de 400 personas, de las cuales 246 contenían *H. pylori* en la cavidad gástrica y 240 en la saliva, unos porcentajes bastante altos en lo que a saliva se refiere.



Figura 9. Enfermedad periodontal, con positivo en *H. pylori* en placa dental y estómago (<https://www.wignet.com/1007-9327/full/v20/i29/9922.htm>, 2014)

Otro ejemplo de los estudios que se hicieron fue el de Liu *et al.* (2009), en el que analizaron 443 pacientes sintomáticos y encontraron

*H. pylori* en la placa dental (figura 9) de 263 de ellos y en las muestras de biopsia de 273. Además, detectaron una cierta correlación entre la edad y la presencia de *H. pylori* en cualquiera de sus variantes, tanto en la placa dental como en el estómago.

Otros grupos como los de Silva *et al.* (2009) y Olivier *et al.* (2006), no detectaron en sus análisis *H. pylori* en personas con enfermedad gástrica. Sin embargo, se estima que estas discrepancias podrían deberse a los distintos lugares donde se hicieron los análisis, a los distintos procedimientos utilizados para los mismos, a las diferencias entre los niveles de infección de los distintos pacientes y a la higiene y salud dental de estos (Payão *et al.*, 2016).

#### 6.5. Impacto de la terapia periodontal en la infección por *H. pylori* en la placa dental

En un estudio realizado por Sambashivaiah *et al.* (2011), se hicieron 3 grupos de personas a partir de un total de 82 pacientes a los que se le había detectado *H. pylori* en la placa dental. A uno de los grupos se le administró solo un tratamiento periodontal y a otro se le administró un tratamiento de terapia triple contra *Helicobacter*. Por último, al tercer grupo se le administraron los dos tratamientos a la vez. Observaron que los pacientes que habían

tomado la terapia periodontal habían obtenido el mayor grado de erradicación. La combinación de triple terapia y terapia periodontal también obtuvo un grado de erradicación considerable, mientras que *H. pylori* persistió en todos los que habían sido tratados únicamente con la terapia triple.

Jia *et al.* (2009) evaluaron cómo afectaba la terapia periodontal a la prevalencia de *Helicobacter* en el estómago en pacientes dispépticos los cuales fueron tratados de forma sistemática para la erradicación de la bacteria antes de aplicar el tratamiento periodontal. La prevalencia de *Helicobacter* fue significativamente menor en los pacientes que habían recibido algún tipo de tratamiento periodontal que en los pacientes que conformaban el grupo control, los cuales no habían recibido ningún tipo de terapia. La peculiaridad de este análisis es que no se tuvo en cuenta la presencia de la bacteria en la placa dental de los pacientes, cosa que si se contempló en la investigación llevada a cabo por Gao *et al.* (2011), que escogieron 43 pacientes positivos en *H. pylori* en muestras tanto orales como gástricas. A estos se les administró tratamiento tanto periodontal como gástrico, y se obtuvieron unas tasas de erradicación gástrica a las 4 semanas del tratamiento, de 81,4% y al año de 62,8%. A otro grupo de 37 pacientes se le administró solo el tratamiento gástrico contra *H. pylori* y en estos, las tasas de erradicación gástrica a las 4 semanas eran del 73% y al año del 32,4%. Como nombramos anteriormente, también se tuvo en cuenta la presencia de *H. pylori* en la placa dental y por lo tanto, también se analizó la tasa de detección oral de esta en los pacientes que habían tomado ambas terapias a las 4 semanas y al año, obteniéndose unos valores de 4,7% y 18,6%, respectivamente. En los que habían tomado solamente la terapia erradicadora gástrica se obtuvieron valores de 29,7% y 43,2%, respectivamente.

También en el estudio de Zaric *et al.* (2009), se seleccionó un grupo de 43 pacientes positivos en *H. pylori* tanto dental como gástrica y se dividieron en 2 grupos de 21 y 22, respectivamente. El grupo de 21 recibió únicamente terapia contra *H. pylori* gástrica, mientras que los otros 22 recibieron tratamiento dual, tanto para la infección oral como para la infección gástrica. A los 3 meses de finalizar el tratamiento, se obtuvieron unas tasas de erradicación del 77,3% para los que habían recibido terapia dual y 47,6% de los pacientes que recibieron solo la terapia para infección gástrica.

De los 22 pacientes que recibieron las dos terapias, a los 3 meses tan solo se detectó *H. pylori* en la placa dental de 6 pacientes (27,3%) mientras que en los 21 que solo recibieron terapia normal (gástrica) se detectó *H. pylori* en 14 de ellos (66,7%).

Los autores también informaron que los 16 individuos que recibieron ambas formas de terapia y mostraron la erradicación de *H. pylori* oral también mostraron la erradicación del *H. pylori* gástrica. Cinco de los participantes en este grupo que fueron positivos para muestras orales también fueron positivos para *H. pylori* gástrica.

#### 6.6. Resistencia a los tratamientos

La bacteria tiene otra peculiaridad, y es que, es muy heterogénea y su virulencia varía geográficamente. Hay muchas cepas resistentes de la bacteria a los diferentes antibióticos, lo cual dificulta bastante la erradicación de la infección. Se han descrito resistencias a macrólidos, especialmente para claritromicina, que puede deberse a distintas causas, entre las que podemos nombrar:

- Uso del antibiótico para otras infecciones por el paciente, lo cual puede hacer que se haya hecho resistente *H. pylori*, al encontrarse a dosis menores a las necesarias para la erradicación de esta.
- Existencia de una carga bacteriana elevada, lo que impide que los antibióticos afecten a todos los microorganismos.
- Cumplimiento inadecuado del tratamiento por parte del paciente.
- La alta acidez gástrica, que hace que las moléculas del tratamiento se puedan estropear y hacer el tratamiento menos efectivo, lo que puede desembocar en la resistencia.

Por todo esto, es necesario estudiar de forma periódica las resistencias en las diferentes zonas geográficas para aplicar los tratamientos más adecuados y que vayan a ejercer el mayor efecto. En la Digestive Disease Week (DDW) de América del Norte, en 2014 se trataron muchos temas relacionados con *H. pylori*, uno de los cuales fue las tasas de resistencia frente a la claritromicina en varios estudios realizados por diferentes investigadores en distintos lugares del mundo: los más llamativos fueron China, con un intervalo de resistencia de 45-53%; Japón con una proporción de entre 19-51% (menos exacta); México con un 28%; Grecia un 23% y finalmente Singapur con un 17%. Los

países con las menores tasas de resistencia a claritromicina fueron: Taiwán con un 8% y Tailandia con un 7% (Gisbert, 2015).

Se ha demostrado que, en general, las cepas más virulentas son las que presentan menores tasas de resistencia a la claritromicina. Las tasas de resistencia a metronidazol fueron también altas, de forma similar a la resistencia a claritromicina: en China, la tasa era del 65%, en Tailandia del 57%, en Singapur del 48%, en Grecia del 35%, en Taiwán del 24% y en Japón del 19-57%. La resistencia a fluoroquinolonas es menor, pero aun así están en aumento los porcentajes de resistencia al levofloxacino. En 2014, los porcentajes encontrados fueron de 41-55% en China, 30% en Japón, 17% en Tailandia, 15% en Singapur y 8% en Taiwán. En el caso de Taiwán se estudió de forma temporal la evolución de la resistencia al levofloxacino, contemplándose el aumento existente, en los tramos del 2000 al 2007 en el que había un 4,9% de resistencia, del 2008 al 2010 aumentó al 8,3% y en el segmento de 2011 a 2012 alcanzó un 13% (Gisbert, 2015).

En comparación con esto, también se estudiaron los otros antibióticos utilizados y sus tasas de resistencia permanecieron relativamente estables, lo cual podríamos deducir que se debe a la existencia de políticas de control del uso de estos antibióticos ya que, digamos, son antibióticos más usualmente utilizados. Por otro lado, en varios análisis llevados a cabo en China se constató que solo el 9% de las cepas de *H. pylori* eran sensibles a todos los antibióticos utilizados para su erradicación. Los porcentajes según el número de antibióticos al que fuese resistente la cepa fue el siguiente: a 1 solo antibiótico el 28%, a 2 antibióticos el 28%, a 3 el 25% y a los 4 de la terapia el 8% (Gisbert, 2015).

Boltin *et al.* (2015), estudiaron más de 1.000 pacientes en los que habían fracasado al menos 2 tratamientos erradicadores y demostraron unas tasas de resistencia a la claritromicina del 57% y al metronidazol del 64%.

Si hablamos en términos europeos, en el Registro Europeo del manejo de la infección por *H. pylori* (HP-EUREG), en el que se involucran 31 países y más de 250 investigadores, se van recogiendo todos los métodos y terapias utilizados para tratar la infección por los distintos especialistas del estómago (gastroenterólogos). Este proyecto se coordina desde el Hospital de La Princesa (Madrid) (McNicholl *et al.*, 2015). Uno de los motivos de la presentación de este registro en la DDW fue la evaluación de las tasas de resistencia

existentes en Europa. Para ello, se llevó a cabo la técnica del cultivo de las cepas presentes en los distintos infectados. Se realizó cultivo antes del tratamiento de primera línea al 17% de los pacientes, antes del tratamiento de segunda línea al 15%, al 47% antes de la tercera y el 37% antes de la cuarta. Se obtuvieron como resultado unas resistencias antes del tratamiento de primera línea a algún antibiótico de un 50%, en segunda línea del 83%, del 88% en tercera línea y en cuarta de 90%.

Las tasas de resistencia media a los diferentes antibióticos fueron las siguientes: 19% para claritromicina, 29% para metronidazol y 12% para levofloxacino. De esto se puede deducir que en Europa, contemplando el límite en el que se debe descartar la terapia triple (cuando haya más de un 15% de resistencia a claritromicina), debemos abandonarla y usar directamente la terapia cuádruple, la cual tiene una eficacia bastante más elevada, como abordamos en otro de los apartados de este trabajo. Actualmente, la terapia triple está cada vez más en desuso (Gisbert, 2015).

Algunos investigadores también cuestionaron si la elaboración de un cultivo tras el fracaso de la terapia de primera línea para detectar la susceptibilidad antibiótica podría tener un efecto beneficioso. En los estudios realizados por Yahav *et al.* (2006), se les practicaba gastroscopia y cultivo a todos los pacientes en los que había fracasado la primera terapia. Los resultados tras el tratamiento de rescate fueron diferentes en el grupo control (sin cultivo) y en el grupo al que se le había realizado el cultivo. Se obtuvo un 63% de curación para el grupo control mientras que para el otro se obtuvo un porcentaje del 86%. El problema es que este estudio presenta una serie de limitaciones, ya que en ese momento aún no se conocía la terapia de rescate que incluía levofloxacino, y que más de la mitad de los pacientes habían recibido la terapia triple con claritromicina y metronidazol en vez de con claritromicina y amoxicilina que se emplea más en condiciones normales. Por eso, cuando solo se consideraron los controles que habían tomado la terapia IBP con amoxicilina y claritromicina seguido de un tratamiento empírico determinado, se obtuvieron tasas de erradicación muy similares con los que habían seguido un tratamiento basado en el cultivo de susceptibilidad.

En el estudio de Miwa *et al.* (2003), se siguió más o menos la misma pauta que en el comentado anteriormente. Se eligieron pacientes con fracaso del primer tratamiento de IBP+amoxicilina+claritromicina y se mezclaron y dividieron en 2 grupos, unos a los que se les realizó cultivo y otros a los que no, antes de aplicar otro tratamiento de rescate. Al

grupo que recibía el tratamiento empírico, se le administró amoxicilina+metronidazol+IBP. Los resultados obtenidos fueron prácticamente los mismos en los dos grupos, por lo que se dedujo que el cultivo podría ser un método de ayuda para facilitar la detección de la susceptibilidad antimicrobiana, pero no estrictamente necesario (Gisbert, 2011).

#### 6.7. Adecuación del tratamiento

Las terapias triples contra *Helicobacter* surten bastante efecto (sobre un 80% de eficacia de erradicación), pero en los últimos años se ha comprobado que cada vez existe más resistencia. Sin embargo, la terapia cuádruple (90% eficacia de erradicación), es la alternativa más eficaz a un tratamiento erradicador, siendo el conjunto de amoxicilina, claritromicina, metronidazol y un inhibidor de la bomba de protones (como omeprazol, pantoprazol, etc.) la combinación más empleada. Si se produjera un fracaso con este, podríamos emplear algunas de las terapias que incluyen bismuto, las cuales tienen una duración menor a la terapia cuádruple clásica. La combinación bismuto, amoxicilina, levofloxacino e IBP es la más usada de estas. En caso de que el paciente sufriera alergia a la penicilina, deberíamos optar por la opción bismuto, tetraciclina o doxiciclina, metronidazol e IBP (Zagari *et al.*, 2017).

Las autoridades internacionales han indicado que se puede seguir usando la triple terapia que incluye IBP, claritromicina y amoxicilina o metronidazol, siempre que la duración del tratamiento sea de 14 días. Revisando una serie de ensayos controlados aleatorios con 7.722 pacientes, se observó que la tasa de erradicación en un periodo de tratamiento de 14 días era significativamente mayor que si la aplicábamos 7 o 10 días (Zagari *et al.*, 2017).

Si hablamos de las terapias cuádruples, como hemos comentado antes, las hay que incluyen bismuto y que no. Las que no incluyen bismuto, son las más comunes si no existe resistencia, y en ellas se aplican 3 antibióticos junto con el IBP, los cuales pueden administrarse de forma secuencial o bien de forma concomitante. Si aplicamos una terapia secuencial, tenemos que administrar durante 5 días uno de los antibióticos que será la amoxicilina, y durante los otros 5 administrar los otros dos (claritromicina y metronidazol). El IBP se aplica durante todo el tratamiento. Si usamos la terapia

concomitante, lo que se hace es aplicar durante el tratamiento completo todos los antibióticos a la misma vez (Zagari *et al.*, 2017).

Estos regímenes (tanto secuencial como concomitante) aparecieron como alternativa para mejorar el problema de la resistencia a la claritromicina, pero se vió en algunos estudios realizados que seguía persistiendo con la nueva técnica secuencial. Un estudio aleatorizado realizado, ponía de manifiesto la diferencia casi inexistente de resultados cuando la cepa de *H. pylori* es resistente a claritromicina, aplicando las dos terapias, la secuencial de 10 días y la triple de 14. Se obtuvieron unos resultados en cepas sensibles de más del 90% de erradicación en ambos tratamientos, mientras que la cifra se redujo al 70% cuando existían cepas resistentes. De esto se deduce que todas las terapias que utilicen claritromicina, si existe resistencia, se ven afectadas. Lo mismo ocurre cuando existe resistencia al metronidazol, es decir, también afecta a la eficacia de la terapia secuencial (Zagari *et al.*, 2017).

Considerando la terapia cuádruple concomitante, parece no verse afectada la tasa de erradicación pese a que las cepas puedan ser resistentes a claritromicina. Esta tasa ronda el 80%, en pacientes con cepas de *H. pylori* resistentes. En cepas resistentes a metronidazol también se obtienen buenos resultados de erradicación. Por ejemplo, en un estudio que se llevó a cabo con pacientes que tenían la cepa de *H. pylori* resistente a metronidazol, con la terapia concomitante se consiguió un 97% de erradicación mientras que con la terapia secuencial se consiguió un porcentaje de 79%, significativamente menor (Zagari *et al.*, 2017).

Un metaanálisis de 14 ensayos controlados aleatorizados mostró que la terapia concomitante fue significativamente mejor que la terapia secuencial en la resistencia a un solo antibiótico. Pero, en contraposición a esto, un estudio clínico realizado en una zona de alta resistencia a claritromicina, con pacientes que tenían cepas que eran resistentes a ambos antibióticos (claritromicina y metronidazol), demostró que la tasa de erradicación de la terapia concomitante era menor en este caso, situándose en un 75% en estos pacientes con doble resistencia (Zagari *et al.*, 2017).

Si abordamos el tema de la terapia cuádruple que incluye bismuto, esta consiste como hemos dicho al principio del apartado, en administrar IBP+bismuto+tetraciclina+metronidazol, un tratamiento que no contiene claritromicina,

el antibiótico más problemático por el tema de la facilidad que tiene la bacteria para crear resistencia frente a él, lo que hace que sea una terapia muy potente. Años atrás, este tratamiento se consideraba de segunda línea solamente, ya que era más complejo que la terapia triple, pero actualmente está en crecimiento su uso como primera línea. Este tratamiento es altamente efectivo en pacientes que no han sufrido resistencia alguna. En los ensayos realizados para mostrar la eficacia frente a las terapias normales, la triple concomitante y la de 14 días con claritromicina, se comprobó que la cuádruple con bismuto era más efectiva, con una tasa de erradicación del 90,4% frente a la cuádruple concomitante (85,9%) y frente a la cuádruple de 14 días (83,7%). Además, considerando cepas resistentes, este tratamiento no se vio afectado por la resistencia a la claritromicina, con una tasa de erradicación del 89%, y la tasa de erradicación en el caso de resistencia a claritromicina y metronidazol fue del 94%. Sin embargo, la resistencia a la claritromicina afectó a la eficacia de la terapia triple con claritromicina de 14 días (tasa de erradicación del 48%) y la resistencia doble afectó a la terapia concomitante, con una tasa de erradicación del 59% (Liou *et al.*, 2016).

Se estudió también, mediante ensayos aleatorizados en Estados Unidos y Europa, la nueva formulación de terapia cuádruple con bismuto, que consistía en un comprimido que contiene los antibióticos (tetraciclina y metronidazol) junto con sub-citrato de bismuto, y a parte solo había que administrar el IBP. Esto facilitaba muchísimo la toma al paciente por lo que mejoraba considerablemente la adherencia al tratamiento y con ello mejoraba consecuentemente la tasa de erradicación y disminuía la creación de resistencias. En el ensayo europeo, se consiguió una tasa de erradicación de más del 90%, además de ser muy efectiva en sujetos que presentaban resistencias a claritromicina (tasa erradicación: 91%), a metronidazol (91%) y ambos (92%). Los datos acerca de la eficacia y seguridad de esta formulación aún no están completamente dilucidados porque lleva poco tiempo en el mercado, pero en la práctica clínica diaria se observan relativamente pocos efectos secundarios leves o moderados (una cuarta parte de los pacientes aproximadamente). Tan solo el 3% abandonó el tratamiento porque sufrió efectos adversos (Malfertheiner *et al.*, 2011).

Y con todo lo anterior, nos preguntaremos: ¿cuál es el tratamiento de elección? La respuesta a esta pregunta es un poco ambigua ya que depende de varios factores, por lo que no hay un tratamiento estándar que se aplique siempre, sino que este va variando



dependiendo de la prevalencia de cepas resistentes de *H. pylori* a claritromicina y también de la exposición previa de los pacientes a macrólidos (ya sea claritromicina o azitromicina), ya que es el más controvertido en este sentido (Figura 10).

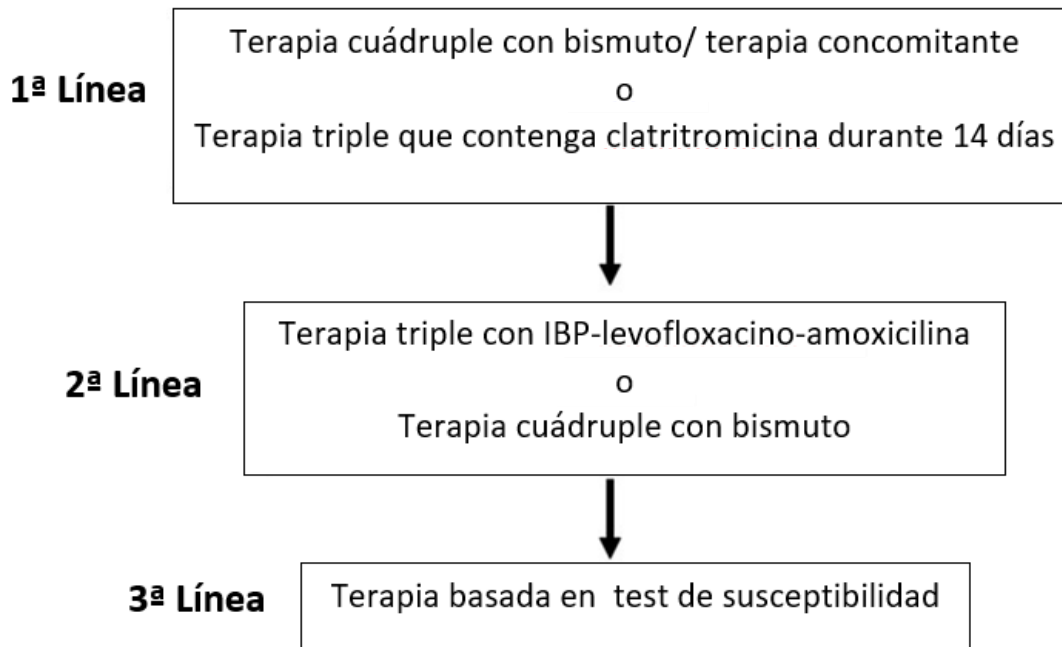


Figura 10. Algoritmo de terapias de erradicación de *H. pylori* (editado de Zagari *et al.*, 2017)

Según las guías europeas, la administración de terapia cuádruple de bismuto y la terapia concomitante deben aplicarse durante al menos 10 días en zonas de alta prevalencia de resistencia a claritromicina (mayor del 15%). Si existe resistencia dual la más apropiada será la cuádruple con bismuto. En zonas de baja prevalencia de resistencia y en pacientes sin antecedentes previos, se puede administrar la terapia triple con claritromicina. Existen evidencias de que este régimen debe administrarse durante 14 días para optimizar la eficacia.

Por lo general, no se aconseja en ningún caso concreto la terapia secuencial, ya que parece no ser muy ventajosa. En áreas con alta prevalencia de resistencia a la claritromicina, la terapia secuencial tendría menos éxito que las terapias cuádruples concomitantes o con bismuto, mientras que en áreas con baja prevalencia de resistencia a la claritromicina, no tendría una efectividad superior a una terapia triple con 14 días de claritromicina, que es un régimen más simple con un antibiótico menos, lo cual lo hace menos peligroso. Si este primer tratamiento fracasara, los médicos deben indicar el uso de una terapia triple con

levofloxacino o bien si de primera línea no se ha utilizado la terapia cuádruple con bismuto, podría emplearse también como segunda línea. Lo más recomendado parece ser el uso de la terapia triple con levofloxacino después del fracaso con la terapia que incluye bismuto (Zagari *et al.*, 2017).

Cuando necesitamos un tratamiento de tercera línea, porque han fracasado los dos anteriores, se debe llevar a cabo un cultivo y evaluar la susceptibilidad de la cepa de *H. pylori* a los distintos antibióticos y usar los más adecuados y para los cuales la resistencia sea menor. Pero como tampoco se ha demostrado una eficacia muy alta una vez realizado el cultivo, se extiende y recomienda el uso de un tratamiento de tercera línea de los empíricos, que no haya sido usado ni de primera ni de segunda línea en el paciente. Algunas válidas para estos casos pueden ser terapias triples que contengan rifabutina en su composición como, por ejemplo, la asociación IBP+rifabutina+amoxicilina, o bien terapias cuádruples que contengan levofloxacino y bismuto (Figura 10) (Zagari *et al.*, 2017).

#### 6.8. Posología

Las posologías varían siempre dependiendo del tipo de tratamiento que estemos utilizando (concomitante o secuencial) y también de los antibióticos empleados en cada caso.

Normalmente, como hemos explicado antes, los tratamientos más eficaces son los concomitantes, por lo que vamos a comentar las dosis de estos, en los diferentes modelos que poseemos, siguiendo el esquema de la Figura 10.

En todos los tratamientos erradicadores, tanto inicial como los de rescate, se encuentra incluido un IBP y la dosis de este es estándar (dependiendo del que se aplique) en todos los tratamientos y de administración cada 12 h (Gisbert, 2011).

Si hablamos del tratamiento de primera línea, la cantidad administrada es 500 mg de claritromicina cada 12 h y 1g de amoxicilina cada 12 h, durante un periodo de duración que oscila entre 7 y 14 días.

En el tratamiento de segunda línea, las cantidades administradas son: de amoxicilina 1 g cada 12 h y de levofloxacino 500 mg cada 12 h. La duración de este debe ser de 10 días.

En tercera línea, tenemos la terapia cuádruple, que incluye bismuto y las dosis son 120 mg de bismuto cada 6 h, 500 mg de tetraciclina cada 6 h y 500 mg de metronidazol cada 8 h. En este caso la duración varía entre 7 y 14 días.

Como última instancia, se encuentra la terapia triple que incluye rifabutina utilizando las siguientes dosis: 1g de amoxicilina cada 12 h y 150 mg de rifabutina cada 12 h, con una duración de tratamiento de entre 7 y 14 días (Gisbert, 2011).

### 6.9. Inmunidad y *H. pylori*

Actualmente, está en investigación la creación de una vacuna que proteja frente a esta bacteria, aunque los resultados de momento son desalentadores, porque el microorganismo tiene una capacidad bastante buena para formar sistemas de defensa y de esa forma evadir la inmunidad humana (Figura 11), por lo tanto hace que esta sea inefectiva. Sin embargo, en ciertos casos (muy pocos) se ha observado la eliminación por inmunidad natural de la bacteria, aunque se piensa que en estos casos puede estar implicado parcialmente el consumo de antibióticos por parte de estos pacientes, por lo que se puede suponer que no se debe a una inmunidad natural innata, sino por ayuda del antibiótico.

Sutton *et al.* (2018) realizaron un estudio en el que se puso de manifiesto que, en los voluntarios que fueron vacunados y expuestos posteriormente a bacterias vivas, la vacuna no tuvo éxito, pero una proporción de estos voluntarios eliminó espontáneamente la bacteria del organismo, mediante un mecanismo mediado por la respuesta de linfocitos T colaboradores.

La creación de una vacuna para la prevención de la adquisición de la bacteria o para su erradicación es un objetivo bastante difícil de alcanzar. A pesar de que la vacunación con un gran número de antígenos, adyuvantes y sistemas de administración son capaces de producir una reducción importante en la infección en ratones, no se ha conseguido la inmunidad completa en ellos.

Esta demostración en ratones, fue probablemente la primera prueba de la falta de eficacia de la vacuna terapéutica contra *Helicobacter*. En general, esto llevado a ensayos clínicos (con humanos) ha dado resultados negativos. Los primeros ensayos clínicos de la vacuna contra *H. pylori* realizados se centraron en el antígeno de la ureasa, con diferentes productos adicionados, pero estas resultaron ineficaces en personas. Hubo tan solo una excepción a estos resultados (Zeng *et al.*, 2015).

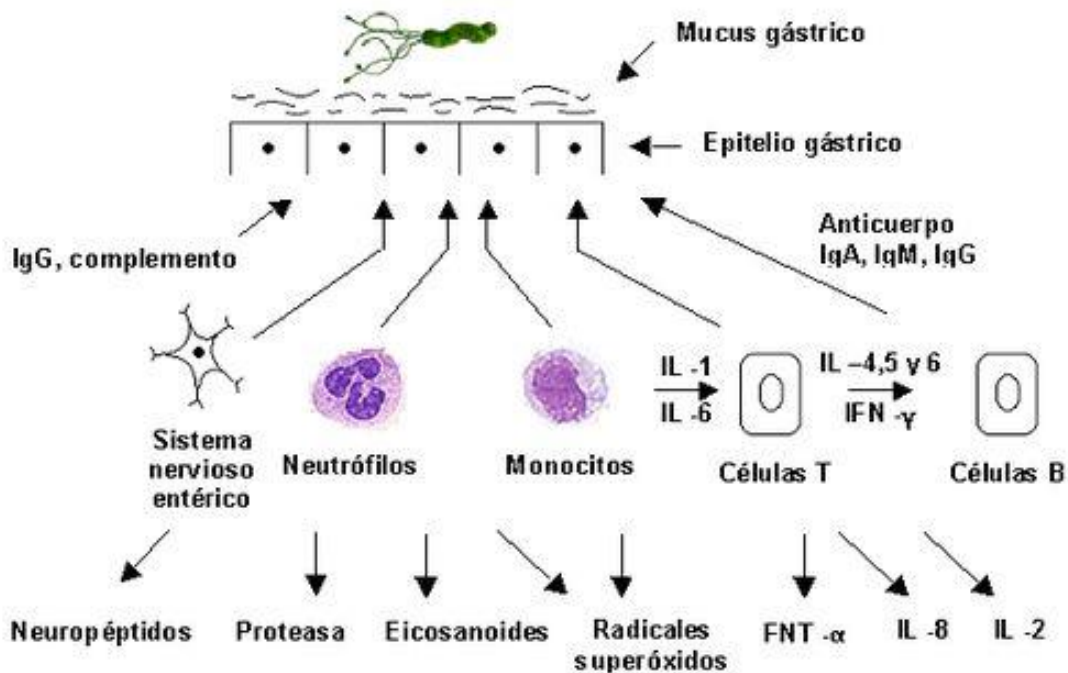


Figura 11. Respuesta inmunitaria frente a *H. pylori* (<http://vitae.ucv.ve/?module=articulo&rv=33&n=1021&m=6&e=1161>, 2007).

Otro estudio realizado mezcló 3 factores de virulencia (CagA, VacA y NAP) administrados intramuscularmente y demostró ser inmunogénica, pero a pesar de esto, esta vacuna no se continuó investigando.

La excepción de la que hablamos fue un ensayo realizado entre 2005 y 2007, por el Wuhu Kangwei Biological Technology de China. En este caso la vacuna estaba compuesta también de ureasa, pero fue administrada por vía oral como proteína de fusión. Se vacunó a una serie de niños y se les siguió la pista durante unos años (hasta 2015), y se estudió la resistencia contra *H. pylori* de la inmunidad creada por la vacuna. El análisis concluyó que la vacuna redujo la adquisición de la bacteria en 1 año después de la vacunación en un 71,8%. Sin embargo, a los 3 años la protección se redujo a un 55%. Finalmente, el desarrollo de esta vacuna se suspendió dado que no se obtuvieron resultados firmes y útiles (Sutton *et al.*, 2018).

## 6.10. Tratamientos naturales para *H. pylori*

Algunos productos obtenidos directamente de la naturaleza han demostrado ser útiles para tratar la infección contra *H. pylori*.

### 6.10.1. Aceite de oliva virgen

El aceite de oliva (Figura 12) es un zumo natural obtenido únicamente por prensado de las aceitunas enteras y se usa muchísimo tanto en alimentación, como en cosmética y fabricación de medicamentos. Sus ácidos grasos son muy saludables. Se hizo un



Figura 12. Aceite de oliva y el fruto del que se extrae, la aceituna. (Redondo, 2019)

análisis sobre el efecto del aceite de oliva en 8 cepas diferentes de *H. pylori*, algunas de ellas resistentes a antibióticos. Como resultado se obtuvo una actividad bastante potente contra todas las cepas de la bacteria probadas. Además de esta actividad antibacteriana, también se detectó cierta capacidad para resistir en medio ácido durante horas de algunos compuestos fenólicos contenidos en el aceite, los cuales también mostraron actividad bactericida. En contraposición a estos hallazgos, otros investigadores informaron de la no eficacia del aceite de oliva como antibacteriano, pero este conflicto puede que fuera debido a la diferencia en el uso del aceite de oliva, ya que en el primer estudio se utilizó como componente principal mientras que en el segundo se usó como transporte para otros aceites herbales (Raman *et al.*, 2014).

Castro *et al.* (2012) llevaron a cabo dos estudios que incluyeron a 30 pacientes positivos en *H. pylori* cada uno. En el primer grupo de pacientes, se administró aceite de oliva durante 14 días y al cabo de 1 mes se les volvió a administrar otros 14 días. Los resultados fueron que se eliminó la bacteria en 8 de los 30 individuos sometidos al tratamiento después de 4-6 semanas del inicio, pero al final del estudio fueron 12 de los 30. Esto indicaba que el aceite había eliminado la infección en el 40% de los casos. Sin embargo, en el segundo estudio, se administraron diferentes aceites de oliva a los pacientes durante

14 días y solo 3 de los 30 individuos eliminaron la bacteria a las 4-6 semanas y 5 individuos en total al final del estudio.

Las conclusiones que se podían sacar de estos estudios eran que aunque el aceite de oliva presentaba cierta actividad anti-*H. pylori in vitro*, solo mostró eficacia moderada en los ensayos en pacientes humanos. Se necesitarían más ensayos clínicos apropiados, con más pacientes, más largos y en otras condiciones de administración para verificar estos descubrimientos (Raman *et al.*, 2014).

#### 6.10.2. ***Nigella sativa* o comino negro**

*Nigella sativa* (Figura 13) es una planta procedente de Asia, conocida por sus propiedades curativas desde hace miles de años. Se ha demostrado que muchos compuestos activos aislados de la planta tienen efectos farmacológicos tales como estimulación del sistema inmune, actividad antiinflamatoria, anticancerígena y antimicrobiana. Su actividad contra *H. pylori* fue probada por O'Mahony *et al.* (2005) quienes descubrieron que tenía un 100% de actividad bactericida *in vitro* contra ella cuando se ensayó frente a una cepa



Figura 13. Semillas de *Nigella sativa*. (<https://especiasedroza.es/es/especias/686-comino-negro.html>)

estándar un extracto en caliente de la planta. En este ensayo no se calculó la concentración mínima bactericida (CMB), ya que se utilizó solo una concentración del extracto acuoso directo. Sin embargo, Zaidi *et al.* (2009) en su análisis sí utilizaron distintas concentraciones de extracto, y concluyeron que la CMB en 6 de los casos fue 62,5 µg/ml y para uno de ellos 125 µg/ml. Otro estudio realizado por Hajimahmoodi *et al.* (2011) obtuvo distintas CMB, usando extracto metanólico a distintas concentraciones en 12 placas. Esta diferencia se supone que se debe a los disolventes utilizados en los distintos ensayos y al procedimiento de extracción usado, pero a pesar de ello, se puede concluir que esta planta tiene actividad anti-*H. pylori* apreciable, lo que hace pensar que podrían llevarse a cabo ensayos con humanos (Raman *et al.*, 2014).

### 6.10.3. Resina de lentisco



Figura 14. Resina obtenida de *Pistacia lentiscus*. (Mamer *et al.*, 1991)

La resina de lentisco es una resina natural (figura 14) obtenida de *Pistacia lentiscus* (lentisco o almáciga). Un estudio realizado por Huwez *et al.* (1998) observó el efecto bactericida de este producto y que la concentración a la que podía ejercer este efecto era de 0,06 mg/ml, independientemente de la resistencia de la cepa. Seguidamente, Marone *et al.* (2001) encontraron que se inhibía el crecimiento del 50% de las cepas de *H. pylori* a una concentración de resina de 125 µg/ml y del 90% a una concentración de 500 µg/ml. Además, se observó mediante microscopia electrónica que a concentraciones por debajo de la CMB se producían en las bacterias anomalías morfológicas y fragmentación de la bacteria.

Sin embargo, cuando se empezó a probar en ratones infectados por *H. pylori*, Loughlin *et al.* (2003) descubrieron que no tenía capacidad para erradicar la infección en estos, ni siquiera producir una reducción en la carga bacteriana. En el mismo año, Bebb *et al.* (2003) lo probaron en un grupo de 9 pacientes infectados por *H. pylori*, comprobando la ineficacia también en este caso.

No obstante, pese a estos resultados poco alentadores, años más tarde se ha seguido investigando, por ejemplo, Paraschos *et al.* (2007) volvieron a probar este producto, variando la duración del tratamiento, administrándolo durante un periodo más largo (el anterior era de 14 días mientras que ellos lo probaron durante 3 meses). Además, eliminaron los polímeros insolubles de la resina para mejorar su solubilidad. Una concentración de 0,75 mg/día durante este periodo de administración condujo a una reducción aproximadamente de 30 veces la carga bacteriana en ratones infectados. Sin embargo, esto no atenuó la respuesta inflamatoria crónica ni la gastritis crónica.

Al ensayar las fracciones ácidas y neutras de la resina *in vitro* contra *H. pylori* se encontró que la fracción ácida fue la más activa y que el ácido isomasticadienólico fue el compuesto aislado más activo. Estos resultados mostraron que la resina de lentisco puede



ser efectiva para reducir la colonización de *H. pylori*, y que los responsables de esta actividad pueden ser los ácidos triterpénicos de la fracción ácida (Raman *et al.*, 2014).

Dabos *et al.* (2010) administraron 2 dosis diferentes de resina de 350 mg y 1 g tres veces al día durante 14 días, y notaron que la bacteria se redujo en un 30,8% y un 38,5%, respectivamente. La única pega es que estos autores solo usaron una muestra de 13 pacientes y no incluyeron una descripción con la diferencia detallada entre su estudio y el de Bebb *et al.* (2003).

#### 6.10.4. Arándanos

Los arándanos (Figura 15) son un tipo de fruto rojo, que contienen gran cantidad de agua en su composición, además de compuestos como flavonoides, incluyendo antocianinas y proantocianinas con alto potencial antioxidante y con propiedades muy beneficiosas para



Figura 15. Imagen de arándanos recién recolectados. (<http://www.degustacastillayleon.es/arandonos-sangre-de-titanes/>, 2017)

la salud. Zhang *et al.* (2005) publicaron el primer análisis clínico sobre la eficacia del zumo de arándanos contra la infección por *H. pylori*. Formaron parte del ensayo 189 pacientes positivos en infección por *H. pylori*, 97 de los cuales recibieron 250 ml de zumo de arándanos y 92 recibieron placebo dos

veces al día durante 3 meses. Resultaron negativos en *H. pylori* al final del ensayo 14 de los 97 que habían recibido zumo de arándanos y 5 de los 92 que habían recibido placebo. Aunque se encontraron 14 negativos a lo largo de la intervención, cabe destacar que 11 de ellos permanecieron, durante todo el ensayo, negativos mientras que otros 3 de ellos podrían haber desarrollado de nuevo la infección ya que fueron negativos a los 45 días y positivos a los 90. Por ello, la eficacia del arándano contra *H. pylori* es bastante



cuestionable. Por otro lado, 3 participantes resultaron positivos a los 35 días pero negativos a los 90, lo que hizo pensar que un tratamiento prolongado podría ejercer un efecto mayor contra la bacteria. No obstante, la densidad e intensidad de las bacterias en la mucosa de los pacientes con la prueba de la urea positiva no se analizaron, por lo que no se conoce exactamente si la infección existente era leve o importante. El estudio tampoco tuvo en cuenta el estado de la bacteria en los participantes que dieron negativo, después del periodo estipulado del estudio, es decir, no se hizo un seguimiento para verificar el estado de *H. pylori*.

Buscando una alternativa al arándano como monoterapia, Shmueli *et al.* (2007) realizaron un ensayo clínico para evaluar el efecto de la adición del zumo de arándanos a la terapia triple de claritromicina, amoxicilina y omeprazol. La terapia triple se administró durante una semana y posteriormente se administró zumo de arándanos durante 2 semanas más, y los resultados obtenidos fueron diferentes en hombres y en mujeres: 95,2% de las mujeres fueron negativos en *H. pylori* mientras que en los hombres fue negativo el 73,9%. Cuando se compararon los grupos con los controles, en los hombres no se observaron diferencias significativas. Sin embargo, en las mujeres el zumo de arándanos fue efectivo como coadyuvante.

Otro estudio realizado, en este caso en niños, fue la administración en conjunto con *Lactobacillus* observándose que no tenían efecto sinérgico a pesar de que por separado ambos tenían efecto reductor de la infección por *H. pylori* (Raman *et al.*, 2014).

#### 6.10.5. **Própolis**

El própolis o propóleos (Figura 16) es una resina de composición compleja y consistencia viscosa, elaborada por las abejas a partir de partículas resinosas de diferentes árboles, flores, flujos de savia, etc. Se le atribuyen actividades antibacteriana, emoliente, inmunomoduladora, antialérgica, antioxidante y anticancerígena (Raman *et al.*, 2014).



Figura 16. En el centro las partículas resinosas y a los lados, dos recipientes conteniendo própolis. (<https://juanola.es/que-es-el-propolis-y-cual-es-su-origen/>, 2019)

Hashimoto *et al.* (1998) fueron los primeros en descubrir que tenía cierta actividad contra *H. pylori*. En 2001, Banskota *et al.*, descubrieron que los compuestos diterpénicos y los compuestos fenólicos aislados del própolis exhiben propiedades anti-*H. pylori*. En 2003 y 2005, Boyanova *et al.* informaron que el extracto etanólico al 30% de propóleo ejercía una actividad anti-*H. pylori* dosis dependiente.

Un análisis similar realizado *in vitro* con 11 muestras aisladas individuales de *H. pylori*, mostró que el própolis tiene un valor de CMI<sub>90</sub> de 0,075 mg/ml. Al año siguiente el mismo grupo publicó que el própolis en combinación con claritromicina también ejerció un buen efecto anti-*H. pylori* (Nostro *et al.*, 2005; 2006). En base a estos estudios *in vitro*, el grupo de Coelho *et al.* (2007) llevó a cabo el primer ensayo clínico en 18 pacientes (11 mujeres y 7 hombres), los cuales eran positivos en *H. pylori*. Se les administraron 20 gotas de extracto alcohólico de própolis tres veces al día durante 1 semana. A los 40 días, se vio que el 83% de los pacientes permanecían positivos a la bacteria, por lo que la efectividad del própolis contra *Helicobacter* en humanos era pequeña. Sin embargo, como en estudios anteriores, este análisis tenía una serie de limitaciones referentes a los periodos de tratamientos (lo que justifica estudios más detallados con diferentes dosis y durante periodos más largos) y a la participación de los pacientes (mayor cantidad de pacientes para el estudio), además de que no se llevó a cabo comparación con terapias estándar.

Algo más recientes son los estudios realizados por Cui *et al.* (2013), que informaron que uno de los compuestos activos del propóleo puede inhibir competitivamente una de las

enzimas esenciales para la eliminación del grupo formilo de los extremos N de las cadenas de polipéptidos nuevas, proceso esencial para la supervivencia de *H. pylori*, lo que hace pensar que este compuesto conocido como fenetil éster del ácido cafeico podría ser eficaz contra la bacteria (Raman *et al.*, 2014).

#### 6.10.6. Albaricoque japonés

La especie *Prunus mume*, también conocido como el albaricoque japonés es una especie bastante apreciada debido a su espectacular floración, perteneciente a la familia de las rosáceas. En unos estudios realizados se observó la presencia de un compuesto activo llamado siringaresinol, con una eficacia mayor del 90% en la inhibición de la movilidad de *H. pylori* a concentración de 500 µg/ml y con una CMI de 50 µg/ml. De aquí se deduce que al ser necesaria esta movilidad para la colonización enérgica de la bacteria solo se producirán ciertas colonias, pero muy reducidas, en la mucosa gástrica.

En un modelo de infección que se hizo en Mongolia con ratones, se observó que el consumo de *Prunus mume* redujo de forma significativa la expresión de la ureasa en el estómago, lo cual nos informó de que había disminuido la infección por *H. pylori* (Raman *et al.*, 2014).

En un estudio realizado por Enomoto *et al.* (2010) se demostró la prevención que ejercía el consumo de esta planta sobre la gastritis atrófica crónica al inhibir la infección por *H. pylori* y se llevó a cabo aplicando a los voluntarios *Prunus mume* seco y en escabeche, y posteriormente observando muestras de biopsia de estos. Se mostró que el grupo de ingesta alta diaria dieron una carga significativamente menor de *H. pylori* que el grupo con baja ingesta (Raman *et al.*, 2014).

#### 6.10.7. Curcumina

La curcumina es un diarilheptanoide obtenido a partir de la cúrcuma (Figura 17), una planta perteneciente a la familia Zingiberaceae procedente del sudeste de Asia. La cúrcuma debido a la presencia de distintos curcuminoides, entre ellos la curcumina, de composición química  $C_{21}H_{20}O_6$  derivado de la ruta del shikimato /acetato-malonato tiene

color amarillo. Los curcuminoides son de naturaleza fenólica. Es soluble en agua e insoluble en etanol (Saiz, 2014).



La curcumina se probó frente a 19 cepas de *H. pylori*, obteniéndose como resultado la inhibición del crecimiento de

todas las cepas aunque con distintas CIM desde 6,25 hasta 50  $\mu\text{g/ml}$ . También se observó que la curcumina interviene en la biosíntesis de los aminoácidos aromáticos inhibiendo la enzima shikimato deshidrogenasa, la cual es moduladora de esta acción en *H. pylori*. Esto se considera un punto importante a la hora de desarrollar un antimicrobiano, ya que los seres humanos no dependen de esta enzima para la síntesis de los aminoácidos, por lo tanto, puede ser una ruta tóxica sólo para los patógenos.

Figura 17. Raíz de curcuma y curcumina.

([https://www.misohinutricion.com/curcufit-comprar-curcumina-  
fitosomada.html](https://www.misohinutricion.com/curcufit-comprar-curcumina-fitosomada.html), 2019)

En el estudio que realizaron De *et al.* (2009) se comprobó la actividad anti *H. pylori* en 65 casos distintos *in vitro* e *in vivo*, para los cuales se usaron ratones C57BL/6 infectados con la bacteria. En los ratones se observó la alta efectividad de la curcumina en la eliminación de *H. pylori*, además de la mejora en el daño gástrico que produce.

La curcumina tan solo resultó ineficaz para el tratamiento de *H. pylori* en un ensayo, realizado sobre 25 pacientes positivos, de los cuales solo 3 resultaron negativos en *H. pylori* al final del régimen de tratamiento en el que se administraban 30 g de curcumina durante 7 días.

#### 6.10.8. Canela

La canela es una especia que se utiliza mucho a diario en la fabricación de postres, la cual se obtiene de la corteza (Figura 18) de determinados árboles del género



Figura 18. Corteza de canela y canela en polvo.

(<http://lamolienda.uy/producto/canela-molida-lamolienda/>, 2019)

*Cinnamomum*. Según Tabak *et al.* (1999) los extractos obtenidos a base de alcohol y canela se dedujo que podían inhibir a *H. pylori* y a la ureasa libre. Otro grupo investigador, el de O`mahony *et al.* (2005) hizo los estudios con extractos acuosos calientes, observándose que no ejercía una inhibición completa del crecimiento. También el grupo de Nir *et al.* vio que el extracto únicamente de canela no lograba erradicar la infección por *H. pylori*, aunque estos datos no son realmente sólidos ya que el grupo de personas del estudio era muy reducido (15 personas). Otro tema relacionado serían los efectos secundarios que pudiesen ocasionar estos extractos de canela en el organismo, ya que a pesar de ser bien tolerados, no se puede corroborar esta información debido a la falta de estudios.

#### 6.10.9. **Brócoli**



Figura 19. Brotes de brócoli.  
(<https://okdiario.com/recetas/brocoli-horno-ajo-limon-40216>, 2019)

El brócoli es un vegetal de la familia de las crucíferas cuyo nombre botánico es *Brassica oleracea*. Su forma es parecida a la de la coliflor pero con los pedúnculos florales (Figura 19) algo más libres, formando un ramillete o cabeza irregular y abierta. Su aporte de vitaminas es bastante elevado, contribuyendo al mantenimiento del organismo y aumentando la resistencia a infecciones. También contiene propiedades antioxidantes ([www.regmurcia.com](http://www.regmurcia.com)).

Un grupo de investigadores estudió un compuesto obtenido del brócoli, un precursor de glucosinolato llamado sulforafano, el cual resultó efectivo al 90% de los casos frente a 3 cepas de referencia de *H. pylori* y frente a 45 cepas aisladas de casos clínicos con una CMI <4mg/ml. También se contemplaron los cambios de pH y se observó que la eficacia del compuesto no variaba variando el pH de neutro a 5,8 que es el pH normal de la mucosa gástrica donde tendría que actuar lo cual les hizo pensar que el sulforafano pudiese tener actividad biológica *in vivo* contra *H. pylori*. También se obtuvieron resultados exitosos en líneas celulares epiteliales humanas infectadas con la bacteria (Raman *et al.*, 2014).

Además, se observaron actividades complementarias del compuesto entre ellas antioxidantes, antiinflamatorias y anticancerígenas, así como actividad inhibitoria de la ureasa. Más adelante Moon *et al.* (2010) probaron distintos extractos del compuesto para determinar sus actividades anti-*H. pylori*: extracto de cloroformo, metanol, acetato de etilo, butanol y acuosos. El extracto metanólico resulto ser el más eficaz frente a *H. pylori*. El orden de todos los extractos por actividad fue el siguiente: metanol>butanol>acetato de etilo>hexano>cloroformo.

Galan *et al.* (2004) realizaron un estudio piloto en el que detectaron que el 33,33% de los pacientes que consumieron brócoli en el estudio a distintas dosis dos veces al día durante 7 días, se erradicó la bacteria. Posteriormente se realizó la prueba de antígeno en heces y vieron que el 78% de los pacientes eran negativos en *H. pylori* al finalizar ese periodo de 7 días. Sin embargo, en otro análisis de heces realizado a los 35 días, se observó que solo 6 de los 9 pacientes eran *H. pylori*-negativos, lo que hizo pensar que pudiera existir recurrencia a la bacteria. Apoyando este hecho también se realizó una inmunotinción de la biopsia de estos pacientes observándose en esta que solo 3 de los 9 pacientes estaba completamente libre de la bacteria (Raman *et al.*, 2014).

Otro de los estudios consistía en administrar a los participantes 10 porciones de 130 g de ramillos frescos de brócoli para determinar su actividad anti-*H. pylori*. Para ello se realizó la prueba de la ureasa antes y después no observándose diferencias entre ambos valores, lo cual sugería que no existe actividad contra *H. pylori*. No obstante, este estudio fue solo con 5 voluntarios y durante un periodo de 3 días, lo cual no proporcionó resultados fiables.

El estudio de Yanaka *et al.* (2011) obtuvo resultados similares. Analizaron el antígeno de *H. pylori* en heces tras administrar 70g de brotes de brócoli al día durante 8 semanas a 25 pacientes, observándose que 8 de los 25 pacientes (32%) resultaron negativos en *H. pylori* a las 8 semanas. En contraposición, a los 6 meses la mayoría de los pacientes volvieron a ser positivos, lo que evidencia que el tratamiento con brócoli redujo la colonización, pero no erradicó completamente la bacteria. Formando parte del mismo estudio, fueron homogeneizados los brotes de brócoli y administrados a ratones C57BL/6 y se observó una disminución de la gastritis, protegiendo a los ratones de la inflamación de la mucosa gástrica. Con esto se deduce que el sulforafano además de su efecto antimicrobiano directo frente a la colonización, puede ejercer una regulación positiva de

la protección contra el estrés oxidativo y la inflamación, resultando en un decremento inicial en la colonización por *H. pylori*.

Por las características deducidas del surforafano, podría resultar interesante comprobar la sinergia junto con otros, ya que la combinación puede ser beneficiosa a la hora de obtener resultados más contundentes. Además, aunque no se concluye que erradique como tal la bacteria, sí es cierto que se ha demostrado que el consumo de brócoli de manera regular podría mejorar la resistencia del sistema gastrointestinal contra infecciones (Raman *et al.*, 2014).

#### 6.11. Probióticos en el tratamiento contra *H. pylori*

Varios estudios han comprobado la posible influencia de los probióticos en forma de complemento, en la tasa erradicadora de *H. pylori* junto al tratamiento común.

Los probióticos son conocidos por la OMS como microorganismos (de unos ciertos géneros), que administrados en cantidades adecuadas, generan beneficios para el organismo del huésped. Los géneros generalmente usados como probióticos son *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Saccharomyces* y *Bacillus*. Pueden usarse tanto como especie única, así como preparación multiespecífica. Los beneficios obtenidos suelen ser dependientes de dosis y cepa.

Los ensayos clínicos en humanos con probióticos están aumentando. Estos ya se consideran útiles de manera firme en la mejora de muchas enfermedades como diarrea aguda, diarrea secundaria al consumo de antibióticos, trastornos gastrointestinales funcionales, etc. Es precisamente por esto, por lo que está surgiendo cierto interés sobre los probióticos en el tratamiento frente a *H. pylori* (Homan y Orel, 2015).

Las especies de *Lactobacillus*, resistentes a medio ácido, suelen encontrarse en la microbiota normal gástrica, incluso a veces, se encuentran unidas a células epiteliales como se observó en un estudio en el que se administró a una serie de voluntarios sanos *Lactobacillus reuteri* 55730 y varias horas después se comprobó que seguían en el estómago.

En relación con *H. pylori*, los probióticos pueden inhibirla tanto por métodos inmunológicos y no inmunológicos. Pueden modificar la respuesta inmunológica del paciente ya que las células encargadas de la inmunidad (neutrófilos, linfocitos,

macrófagos y células plasmáticas) intervienen en la respuesta inflamatoria provocada por *H. pylori*, y las consecuencias son altos niveles de citoquinas proinflamatorias y factor  $\alpha$  de necrosis tumoral en la mucosa gástrica, como hemos comentado anteriormente.

La inflamación gástrica puede controlarse en cierto modo mediante el uso de distintas cepas de *Lactobacillus* (*L. salivarius*, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*) ya que influyen en la inactivación de JAK2 a través de las vías JAK-STAT y mayor expresión de proteínas SOCS. *H. pylori* también induce una respuesta humoral sobre la mucosa gástrica, contribuyendo a su destrucción, y también se observó que los lactobacilos consiguieron aumentar localmente las IgA y disminuir los anticuerpos IgG anti *H. pylori* en modelos animales (Homan y Orel, 2015).

Si consideramos los mecanismos no inmunológicos, los probióticos, mediante secreción de metabolitos secundarios como son el ácido láctico, ácidos grasos de cadena corta,  $H_2O_2$  y las bacteriocinas son capaces de influir en el crecimiento de *H. pylori*, dificultándolo. Concretamente, el ácido láctico podría tener más acciones, ya que disminuye aún más el pH y además inhibe a la ureasa, enzima necesaria para el desarrollo de *H. pylori*. *Lactobacillus reuteri* libera una sustancia conocida como reuterina que suprime el crecimiento de bacterias espirales (Homan y Orel, 2015).

Se han realizado diversos estudios con respecto al uso de los probióticos frente a *H. pylori*, diferenciándose en que unos los han probado como terapia única y otros como terapia coadyuvante al tratamiento estándar.

Considerando el uso de probióticos como terapia única, Bhatia *et al.* (1989) comprobaron *in vitro* que *L. acidophilus* inhibía el crecimiento de *H. pylori*. En 1999 Michetti *et al.* fueron los primeros en estudiar los efectos en humanos descubriendo que la densidad de carga bacteriana disminuía en los que consumían probióticos, pero no se observó eficacia en la erradicación de la bacteria. Wang *et al.* (2004) obtuvieron resultados similares después de la ingesta de *Bacillus lactis* y *L. acidophilus* por adultos infectados por *H. pylori*, observándose una disminución de los valores en la prueba del aliento, pero de nuevo, no se conseguía erradicación.

Si hablamos del uso como coadyuvante a la terapia con antibióticos, existen publicaciones de varias índoles, en las que los autores sugerían que la suplementación con probióticos podrían aumentar las tasas de erradicación de la bacteria además de minimizar los efectos



secundarios derivados del tratamiento estándar. Pero se observó que cada cepa de probióticos generaba datos diferentes de las demás, por ello, parece más útil agrupar los estudios por los resultados obtenidos para cada cepa (Homan y Orel, 2015).

Algunos de estos fueron revisados por Szajewska *et al.* (2010), que analizaron los efectos de la administración de *Saccharomyces boulardii* junto con acompañamiento de la terapia triple. Encontraron 5 ensayos controlados aleatorizados con 1307 pacientes, entre ellos 90 niños. La dosis diaria de *S. boulardii* varió de 500 mg a 1000 mg y la duración del tratamiento fue entre 2 y 4 semanas. En el 80% de los pacientes se diagnosticó la erradicación por métodos de diagnóstico estándar. Los autores de estos ensayos dictaminaron que en comparación con placebo o sin adición de ningún compuesto adicional a la terapia triple, la asociación del tratamiento con *S. boulardii* generó un aumento de la tasa de erradicación.

En contraposición, otros estudios más recientes llevados a cabo por Song *et al.* (2010) y Zojaji *et al.* (2013) no confirmaron el aumento de la tasa de erradicación por el uso de este mismo probiótico.

#### 6.12. Ozonoterapia

La terapia con ozono es una antigua práctica médica, en la que se aplica el ozono junto con oxígeno medicinal, mediante equipos específicos y a dosis variables dependiendo de la patología que tenga el paciente (Unemi, 2017).

Puede administrarse de varias formas, tanto tópica directa (a través de bolsas con cierre hermético o bien, aguas y aceites ozonizados) como de forma infiltrativa en problemas como la artritis. Otra forma también utilizada es la sistémica bien mediante autohemoterapia o bien mediante insuflación rectal (Hidalgo-Tallón y Torres, 2013).

Las propiedades que se le atribuyen al ozono son variadas, entre ellas revitaliza tejidos gracias a su capacidad de estimulación de la glucólisis, antioxidante regulando el estrés oxidativo, inmunomoduladora, mejora del metabolismo del oxígeno, es antiinflamatorio favoreciendo la eliminación de histaminas, quininas y otros mediadores, además de bactericida de amplio espectro (Unemi, 2017).

En el Hospital Universitario Celia Sánchez Muley de Cuba, se llevó a cabo un estudio para comprobar la efectividad de la ozonoterapia frente a úlcera péptica provocada por

*H. pylori*. Reyes *et al.* (2012) seleccionaron 50 pacientes con úlcera péptica y *H. pylori* positivos, y le aplicaron un tratamiento de ozono durante un mes y otros 50 pacientes a los que aplicaron la terapia triple estándar durante 14 días. Los resultados obtenidos fueron que 48 de los 50 pacientes tratados con ozono tuvieron un diagnóstico favorable ya que desaparecieron en estos el dolor y se produjo la correcta cicatrización de la úlcera. Sin embargo, del grupo tratado con la terapia estándar se curaron 37 de los 50 pacientes. 17 de estos últimos tuvieron que abandonar el tratamiento por los efectos adversos generados por la amoxicilina y por ello, no presentaron mejoría. Esto indica que la terapia con ozono tiene propiedades muy beneficiosas ya que además de sus propiedades terapéuticas, no presenta efectos adversos, lo que hace pensar que mejora la adherencia al tratamiento y por tanto, la eficacia. Pero es necesario tener en cuenta que si no se administra el tratamiento de forma adecuada, se corre el riesgo de formación de carcinoma gástrico que puede llegar a ser mortal (Unemi, 2017).

En otro centro médico de Angola se realizó otro estudio en el cual se administraron cápsulas blandas de aceite de girasol ozonizado, terapia conocida como “Ozolife Softgels”, a 48 pacientes con *H. pylori* positivo que no habían recibido previamente tratamiento estándar. Se administraba una cápsula antes de cada comida durante un periodo de un mes. Los resultados fueron que 45 de los pacientes fueron negativos en *H. pylori* al final del estudio y tan solo en los 3 casos restantes se produjo fracaso del tratamiento.

Todos estos resultados favorables hacen afirmar la efectividad del tratamiento con ozono en personas con úlcera péptica y *H. pylori*. Dado que se encuentra en aumento la resistencia a tratamientos de *H. pylori*, es indispensable la consecución de nuevas terapias de este tipo (Unemi, 2017).

## 7. CONCLUSIONES

- El establecimiento de la relación entre la gastritis y *H. pylori* constituyó un hito en la medicina moderna, ya que se descubrió que este problema tan común en el ser humano, provenía de una bacteria que vivía en un hábitat bastante inhóspito como es el estómago.
- A pesar de los intentos fallidos en la búsqueda de una vacuna eficaz para la erradicación de *H. pylori*, sería necesario continuar con el estudio prospectivo probando vacunas con otros antígenos, o bien utilizando condiciones y vías de administración distintas hasta la consecución del objetivo.
- Los tratamientos actuales son bastante eficaces, pero no por ello debemos de confiarnos, ya que al tratarse de una bacteria que puede adquirir resistencia con facilidad, implica que debemos usarlos con responsabilidad y no abusar de los antibióticos.
- Se debería hacer un estudio más profundo acerca de tratamientos naturales, y obtener más productos naturales con funciones contra *H. pylori* para, de esta forma, disminuir el uso de los antibióticos y con ello, disminuir las resistencias a estos y aumentando de esta forma su eficacia.
- El tiempo ha hecho que evolucione la clínica de la infección por *H. pylori*, lo cual nos hace ver de nuevo que el tratamiento requiere una continua adaptación. En un futuro podremos conocer más acerca del papel de *H. pylori* en interacción con los probióticos y microbiota normal. La terapia con ozono, también merecería ser estudiada más a fondo y hacer más hincapié en ella dado que los pocos resultados obtenidos parecen dilucidar una eficacia elevada en el tratamiento contra la bacteria.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

- Ahmed KS1, Khan AA, Ahmed I, Tiwari SK, Habeeb MA, Ali SM *et al.* Prevalence study to elucidate the transmission pathways of *Helicobacter pylori* at oral and gastroduodenal sites of a South Indian population. *Singapore Med J.* 2006; 47(4): 291-296.
- Banskota AHI, Tezuka Y, Adnyana IK, Ishii E, Midorikawa K and Matsushige K. Hepatoprotective and anti-*Helicobacter pylori* activities of constituents from Brazilian propolis. *Phytomedicine.* 2001; 8(1): 16–23.
- Bastos J, Carreira H, La Vecchia C and Lunet N. Childcare attendance and *Helicobacter pylori* infection: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Prev.* 2013; 22: 311–319.
- Bebb JR, Bailey-Flitter N, Ala'Aldeen D and Atherton JC. Mastic gum has no effect on *Helicobacter pylori* load in vivo. *J Antimicrob Chemother.* 2003; 52(3): 522–523.
- Bermúdez L, Torres LE y Rodríguez BL. Métodos para la detección de la infección por *Helicobacter pylori*. *Rev Cubana Med.* 2009; 48 (1).
- Bhatia SJ, Kochar N, Abraham P, Nair NG, Mehta AP. *Lactobacillus acidophilus* inhibits growth of *Campylobacter pylori in vitro*. *J Clin Microbiol.* 1989; 27: 2328–2330.
- Boltin D, Zvi HB, Perets TT, Gingold-Belfer R, Samra Z, Dickman R *et al.* Trends in secondary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* 2007-2014-Has the tide turned? *Gastroenterology.* 2015; 148 Suppl 1: S-419.
- Boyanova L, Derejian S, Koumanova R, Katsarov N, Gergova G and Mitov I. Inhibition of *Helicobacter pylori* growth in vitro by Bulgarian propolis: preliminary report. *J Med Microbiol.* 2003; 52(5): 417–419.
- Boyanova L, Gergova G, Nikolov R, Derejian S, Lazarova E and Katsarov N. Activity of Bulgarian propolis against 94 *Helicobacter pylori* strains in vitro by agar-well diffusion, agar dilution and disc diffusion methods. *J Med Microbiol.* 2005; 54(5): 481–483.
- Castro M, Romero C, de Castro A, Vargas J, Medina E, Millán R *et al.* Assessment of *Helicobacter pylori* eradication by virgin olive oil. *Helicobacter.* 2012; 17(4): 305–11.

- Coelho LG, Bastos EM, Resende CC, Paula e Silva CM, Sanches BS and de Castro FJ. Brazilian green propolis on *Helicobacter pylori* infection. A pilot clinical study. *Helicobacter*. 2007; 12(5): 572–574.
- Cui K, Lu W, Zhu L, Shen X and Huang J. Caffeic acid phenethyl ester (CAPE), an active component of propolis, inhibits *Helicobacter pylori* peptide deformylase activity. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013; 435(2): 289–294.
- Dabos KJ, Sfika E, Vlatta LJ and Giannikopoulos G. The effect of mastic gum on *Helicobacter pylori*: a randomized pilot study. *Phytomedicine*. 2010; 17(3–4): 296–299.
- De R, Kundu P, Swarnakar S, Ramamurthy T, Chowdhury A, Nair GB. Antimicrobial activity of curcumin against *Helicobacter pylori* isolates from India and during infections in mice. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53 (4): 1592–1597.
- Doulberis M, Kotronis G, Thomann R, Polizos S, Boziki M, Gialamprinou D *et al*. Impact of *Helicobacter pylori* on Alzheimer’s disease: What do we know so far? *Wiley online library*. 2018; DOI: 10.1111/hel.12454.
- Enomoto S, Yanaoka K, Utsunomiya H, Niwa T, Inada K, Deguchi H. Inhibitory effects of Japanese apricot (*Prunus mume* Siebold et Zucc.; Ume) on *Helicobacter pylori*-related chronic gastritis. *Eur J Clin Nutr*. 2010; 64 (7): 714–719.
- Franceschi F, Zuccalà G, Roccarina D and Gasbarrini A. Clinical effects of *Helicobacter pylori* outside the stomach. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014; 11: 234-242.
- Galan MV, Kishan AA, Silverman AL. Brotes orales de brócoli para el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*: un informe preliminar. *Dig Dis Sci*. 2004; 49 (7–8): 1088-1090.
- Gao J, Li Y, Wang Q, Qi C and Zhu S. Correlation between distribution of *Helicobacter pylori* in oral cavity and chronic stomach conditions. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2011; 31: 409-412.
- Gisbert JP. Tratamientos de rescate ante el fracaso erradicador de *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Hepatol*. 2011; 34(2): 89-99.
- Gisbert JP. Enfermedades relacionadas con la infección por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Hepatol*. 2015; 38(1): 39-48

- Goh KL, Chan WK, Shiota S and Yamaoka Y. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and public health implications. *Helicobacter*. 2011; 16(1): 1–9.
- Hajimahmoodi M, Shams-Ardakani M, Saniee P, Siavoshi F, Mehrabani M and Hosseinzadeh H. In vitro antibacterial activity of some Iranian medicinal plant extracts against *Helicobacter pylori*. *Nat Prod Res*. 2011; 25(11): 1059–1066.
- Harris PR, Serrano CA, Villagrán A, Walker MM, Thomson M, Duarte I *et al*. *Helicobacter pylori*-associated hypochlorhydria in children, and development of iron deficiency. *J Clin Pathol*. 2013; 66: 343–347.
- Harvey RA, Champe PC and Fisher BD. Microbiología 2ª edición. Filadelfia: Lippincott, 2007; Williams & Wilkins. 125-127.
- Hashimoto T, Aga H, Tabuchi A, Shibuya T, Chaen H and Fukuda S. Anti-*Helicobacter pylori* compounds in Brazilian propolis. *Nat Med*. 1998; 52: 518–520.
- Hernández-Chavarría F y Rivera P. Historia natural de la infección por *Helicobacter pylori*, su tratamiento antimicrobiano y el empleo de plantas medicinales. *Rev. Costarric. Cienc. Méd.* 2003; 24 (3-4): 149-165.
- Hidalgo-Tallón, F., & Torres, L. M. (2013). Ozonoterapia en medicina del dolor: revisión. *Revista de La Sociedad Española Del Dolor*, 20 (6), 291–300.
- Homan, M., & Orel, R. (2015). Are probiotics useful in *Helicobacter pylori* eradication? *World Journal of Gastroenterology*, 21(37), 10644–10653. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i37.10644>
- <https://culturacientifica.com/2014/01/16/la-bacteria-que-llego-america-antes-que-colon/>, 2014. Consultado en Febrero de 2019.
- <http://www.drmarcial.com/page/57/>, 2019. Consultado en febrero de 2019.
- <https://especiasedroza.es/es/especias/686-comino-negro.html>. Consultado en Febrero de 2019.
- [https://impulsoraasea.com/mod\\_productos/pilory.php](https://impulsoraasea.com/mod_productos/pilory.php), 2011. Consultado en Marzo de 2019.
- <https://juanola.es/que-es-el-propolis-y-cual-es-su-origen/>, 2019. Consultado en Febrero de 2019.
- <http://lamolienda.uy/producto/canela-molida-la-molienda/>, 2018. Consultado en Febrero de 2019.
- <https://okdiario.com/recetas/brocoli-horno-ajo-limon-40216>, 2019. Consultado en Abril de 2019.

- <http://vitae.ucv.ve/?module=articulo&rv=33&n=1021&m=6&e=1161>, 2007. Consultado en Marzo de 2019
- [http://www.portalesmedicos.com/imagenes/publicaciones/0802\\_helicobacter\\_pylori/principio\\_prueba\\_rapida\\_ureasa.jpg](http://www.portalesmedicos.com/imagenes/publicaciones/0802_helicobacter_pylori/principio_prueba_rapida_ureasa.jpg), 2011. Consultado en Febrero de 2019.
- <http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v31n3/v31n3a02.pdf>, 2016. Consultado en Marzo de 2019.
- <https://www.alamy.es/foto-helicobacter-pylori-en-el-estomago-humano-visto-en-amplificacion-400x-con-tincion-de-giemsa-140753458.html>, 2017. Consultado en Mayo de 2019.
- <http://www.degustacastillayleon.es/arandonos-sangre-de-titanes/>, 2017. Consultado en Mayo de 2019.
- <https://www.misohinutricion.com/curcufit-comprar-curcumina-fitosomada.html>, 2019. Consultado en Mayo de 2019.
- [https://www.regmurcia.com/servlet/s.SI?sit=c,543,m,2714&r=ReP-20161-DETALLE\\_REPORTAJESPADRE](https://www.regmurcia.com/servlet/s.SI?sit=c,543,m,2714&r=ReP-20161-DETALLE_REPORTAJESPADRE), 2016. Consultado en Marzo de 2019.
- <https://www.segundomedico.com/la-prueba-del-aliento-o-de-la-urea-en-que-consiste/>, 2015. Consultado en Mayo de 2019.
- <http://www.stanfordchildrens.org/es/topic/default?id=p-rpuratrombocitopnicaidioptica-90-P05424>, 2018. Lucile Packard Children's Hospital Stanford. Consultado en Abril de 2019.
- <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v20/i29/9922.htm>, 2014. Consultado en Febrero de 2019.
- Hunt RH, Xiao SD, Megraud F, Leon-Barua R, Bazzoli F, van der Merwe S *et al*. World Gastroenterology Organization. *Helicobacter pylori* in developing countries: World Gastroenterology Organisation Global Guideline. J Gastrointestin Liver Dis. 2011; 20: 299–304.
- Huwez FU, Thirlwell D, Cockayne A and Ala'Aldeen DA. Mastic gum kills *Helicobacter pylori*. N Engl J Med. 1998; 339(26): 1946.
- Iwanczak BM, Buchner AM and Iwanczak F. Clinical differences of *Helicobacter pylori* infection in children. Adv Clin and Exp Med. 2017; 26(7): 1131–1136.
- Jia CL, Jiang GS, Li CH and Li CR. Effect of dental plaque control on infection of *Helicobacter pylori* in gastric mucosa. J Periodontol 2009; 80: 1606-1609.

- Karimi A, Fakhimi-Derakhshan K, Imanzadeh F, Rezaei M, Cavoshzadeh Z and Maham S. *Helicobacter pylori* infection and pediatric asthma. Iran J Microbiol. 2013; 5: 132–135.
- Liou JM, Fang YJ and Chen CC. Concomitant, bismuth quadruple, and 14-day triple therapy in the first-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, open-label, randomised trial. Lancet. 2016; 388: 2355-2365.
- Liu Y, Yue H, Li A, Wang J, Jiang B, Zhang Y and Bai Y. An epidemiologic study on the correlation between oral *Helicobacter pylori* and gastric *H. pylori*. Curr Microbiol. 2009; 58: 449-453.
- Loughlin MF, Ala'Aldeen DA, Jenks PJ. Monotherapy with mastic does not eradicate *Helicobacter pylori* infection from mice. J Antimicrob Chemother. 2003; 51 (2): 367–371.
- Madigan MT, Martinko JM, Dunlap PV and Clark DP. Brock. Biología de los microorganismos. 12ª edición. Pearson Addison Wesley. 2009; Capítulo 34, 1096-1097.
- Malfertheiner P, Bazzoli F and Delchierre J. *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy; a randomized open label non-inferiority, phase 3 trial, Pylera Study Group. Lancet. 2011; 377: 905-913.
- Mamer FJ, Freyer A, Lex J, Triterpenoids from gum Mastic, the resin of *Pistacia lentiscus*. In: PH. 1991; 30 (11) :3709-3712.
- Marone P, Bono L, Leone E, Bona S, Carretto E, Perversi L. Bactericidal activity of *Pistacia lentiscus* mastic gum against *Helicobacter pylori*. J Chemother. 2001; 13 (6): 611–614.
- McNicholl AG, Gasbarrini A, Tepes B, Bordin DS, Lerang F, Leja M *et al.* Pan-European Registry on *H. pylori* Management (HPEuReg): bacterial resistance. Gastroenterology. 2015; 148 (1): S-417.
- Miwa H, Nagahara A, Kurosawa A, Ohkusa T, Ohkura R, Hojo M *et al.* Is antimicrobial susceptibility testing necessary before second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection? Aliment Pharmacol Ther. 2003; 17: 1545—1551.



- Moon JK, Kim JR, Ahn YJ, Shibamoto T. Analysis and anti-*Helicobacter* activity of sulforaphane and related compounds present in broccoli (*Brassica oleracea* L.) sprouts. *J Agric Food Chem.* 2010; 58 (11): 6672–6677.
- Nostro A, Cellini L, Di Bartolomeo S, Di Campli E, Grande R and Cannatelli MA. Antibacterial effect of plant extracts against *Helicobacter pylori*. *Phytother Res.* 2005; 19(3): 198–202.
- Nostro A, Cellini L, Di Bartolomeo S, Cannatelli MA, Di Campli E and Procopio F. Effects of combining extracts (from propolis or *Zingiber officinale*) with clarithromycin on *Helicobacter pylori*. *Phytother Res.* 2006; 20(3): 187–190.
- Noto JM and Peek RM. *Helicobacter pylori* and CagA under conditions of iron deficiency. *Gut Microbes.* 2015; 6 (6): 377-381.
- Olivier BJ, Bond RP, van Zyl WB, Delpont M, Slavik T, Ziady C *et al.* Absence of *Helicobacter pylori* within the oral cavities of members of a healthy South African community. *J Clin Microbiol.* 2006; 44: 635-636.
- O’Mahony R, Al-Khtheeri H, Weerasekera D, Fernando N, Vaira D, Holton J *et al.* Bactericidal and anti-adhesive properties of culinary and medicinal plants against *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol* 2005; 11(47): 7499–507.
- Pajares, J. M., and Gisbert, J. P.. *Helicobacter pylori*: su descubrimiento e importancia en la medicina. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 2006. 98(10), 770-785.
- Paraschos S, Magiatis P, Mitakou S, Petraki K, Kalliaropoulos A and Maragkoudakis P. *In vitro* and *in vivo* activities of Chios mastic gum extracts and constituents against *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51(2): 551–559.
- Payão SLM and Rasmussen LT. *Helicobacter pylori* and its reservoirs: A correlation with the gastric infection. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2016; 7(1): 126-132
- Raman M, Vasudevaraj S, Gue C and Rao H. Current knowledge on alleviating *Helicobacter pylori* infections through the use of some commonly known natural products: bench to bedside. *Integr Med Res.* 2014; 3: 111-118.
- Redondo T. Los mejores aceites del supermercado. 2019. <https://www.merca2.es/mejores-aceites-de-oliva-supermercado/>
- Reyes, C. V., Cespedes, N. M. L., Jiménez, L. M., & Castillo, A. R. Ozonoterapia como tratamiento alternativo en los pacientes con úlcera duodenal y *Helicobacter pylori* positivo. *Multimed.* 2012. 16(S1.).

- Saiz P. Curcuma I (cúrcuma longa L.) Departamento Biología Vegetal I (Fisiología Vegetal) Facultad de Biología, Universidad Complutense; 2014.
- Sambashivaiah S, Bilichodmath S, Nanjaiah N and Kulal R. *Helicobacter Pylori* in periodontal pockets of chronic periodontitis patients with and without type II diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Microbiol Res* 2011; 2: e12. DOI: 10.4081/mr.2011.e12
- Shmueli H, Yahav J, Samra Z, Chodick G, Koren R and Niv Y. Effect of cranberry juice on eradication of *Helicobacter pylori* in patients treated with antibiotics and a proton pump inhibitor. *Mol Nutr Food Res*. 2007; 51(6): 746–751.
- Silva DG, Stevens RH, Macedo JM, Albano RM, Falabella ME, Veerman EC *et al.* Detection of cytotoxin genotypes of *Helicobacter pylori* in stomach, saliva and dental plaque. *Arch Oral Biol*. 2009; 54: 684-688.
- Song MJ, Park DI, Park JH, Kim HJ, Cho YK, Sohn CI, Jeon WK, Kim BI. The effect of probiotics and mucoprotective agents on PPI-based triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2010; 15: 206–213.
- Stein J, Hartmann F and Diguass AU. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patients with IBD. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2010; 7: 599-610.
- Sutton P and Boag JM. Status of vaccine research and development for *Helicobacter pylori*. Elsevier. 2018; 1 (1): 1-5.
- Szajewska H, Horvath A, Piwowarczyk A. Meta-analysis: the effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010; 32: 1069–1079.
- Tabak M, Armon R, Neeman I. Cinnamon extracts' inhibitory effect on *Helicobacter pylori*. *J Ethnopharmacol*. 1999; 67 (3): 269–277.
- Wang KY, Li SN, Liu CS, Perng DS, Su YC, Wu DC, Jan CM, Lai CH, Wang TN, Wang WM. Effects of ingesting *Lactobacillus*- and *Bifidobacterium*-containing yogurt in subjects with colonized *Helicobacter pylori*. *Am J Clin Nutr*. 2004; 80: 737–741.
- Wang Q, Yu C and Sun Y. The association between asthma and *Helicobacter pylori*: A meta-analysis. *Helicobacter*. 2013; 18: 41–53.
- Unemi, R. C. (2017). Ozonoterapia y su acción en la bacteria *helicobacter pylori* Ozonotherapy and its action in the bacterium *helicobacter pylori*. 10, 98–104.

- Xiong LJ, Tong Y, Wang ZL and Mao M. Is *Helicobacter pylori* infection associated with Henoch-Schonlein purpura in Chinese children? A meta-analysis. *World J Pediatr.* 2012; 8: 301–308.
- Yahav J, Samra Z, Niv Y, Evans CT, Passaro DJ, Dinari G *et al.* Susceptibility-guided vs. empiric retreatment of *Helicobacter pylori* infection after treatment failure. *Dig Dis Sci.* 2006; 51: 2316—2321.
- Yanaka A. Sulforaphane enhances protection and repair of gastric mucosa against oxidative stress in vitro, and demonstrates anti-inflammatory effects on *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosae in mice and human subjects. *Curr Pharm Des.* 2011; 17 (16): 1532–1540.
- Zagari RM, Rabitti S, Eusebi LH and Bazzoli F. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: A clinical practice update. Wiley online library. 2017; DOI: 10.1111/eci.12857
- Zaidi SF, Yamada K, Kadowaki M, Usmanhani K and Sugiyama T. Bactericidal activity of medicinal plants, employed for the treatment of gastrointestinal ailments, against *Helicobacter pylori*. *J Ethnopharmacol.* 2009; 121(2): 286–291.
- Zaric S, Bojic B, Jankovic Lj, Dapcevic B, Popovic B, Cakic S *et al.* Periodontal therapy improves gastric *Helicobacter pylori* eradication. *J Dent Res* 2009; 88: 946-950.
- Zeng M, Mao XH, Li JX, Tong WD, Wang B, Zhang YJ *et al.* Efficacy, safety, and immunogenicity of an oral recombinant *Helicobacter pylori* vaccine in children in China: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2015; 386: 1457-1464.
- Zhang L, Ma J, Pan K, Go VL, Chen J and You WC. Efficacy of cranberry juice on *Helicobacter pylori* infection: a double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Helicobacter.* 2005; 10(2): 139–145.
- Zojaji H, Ghobakhlou M, Rajabalinia H, Ataei E, Jahani Sherafat S, Moghimi-Dehkordi B, Bahreiny R. The efficacy and safety of adding the probiotic *Saccharomyces boulardii* to standard triple therapy for eradication of *H. pylori*: a randomized controlled trial. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2013; 6: S99–S104.