



Universidad de Valladolid

Papel de los probióticos como tratamiento coadyuvante en la erradicación de *Helicobacter Pylori*.

Trabajo de Fin de Grado en Nutrición Humana y Dietética

Alumno:

Daniel Fernández Aller

Tutora:

Dra. Isabel San José Crespo

Valladolid, junio 2021

ABREVIATURAS

- BabA: antigen binding adhesin (Adhesina A de unión)
- SabA: sialic acid binding adhesin (adhesina de unión a ácido siálico)
- AlpA: adherence-associated lipoprotein A (lipoproteína A asociada a la adherencia)
- AlpB: adherence-associated lipoprotein B (lipoproteína B asociada a la adherencia)
- HopQ: Helicobacter outer membrane porins Q (Porinas Q de la membrana externa de Helicobacter)
- HopZ: Helicobacter outer membrane porins Z (Porinas Z de la membrana externa de Helicobacter)
- CagA: Cytotoxin associated antigen A (Antígeno A asociado a citotoxinas)
- VacA: Vacuolating cytotoxin (Citotoxina vacuoladora)
- DupA: Duodenal ulcer promoting gene A protein (proteína del gen A que promueve la úlcera duodenal)
- OipA: Outer inflammatory protein (proteína inflamatoria externa)
- GGT: Gamma-glutamyl transpeptidase (gamma-glutamil transpeptidasa)
- IBP: inhibidores de la bomba de protones
- ITT: por intención de tratar
- PP: por protocolo

ÍNDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
INTRODUCCIÓN	3
<i>HELICOBACTER PYLORI</i>	3
COLONIZACIÓN DE <i>HELICOBACTER PYLORI</i>	4
PATOGENESIS	5
CLÍNICA DE LA INFECCIÓN POR <i>HELICOBACTER PYLORI</i>	5
TRATAMIENTO.....	6
ANATOMIA DEL ESTÓMAGO	10
MICROBIOTA GÁSTRICA	11
PROBIÓTICOS.....	12
JUSTIFICACIÓN	13
OBJETIVO	14
Objetivo principal	14
Objetivos secundarios.....	14
MATERIAL Y MÉTODOS	15
ESTUDIO BIBLIOGRÁFICO	15
Criterios de inclusión.....	15
Criterios de exclusión	15
ESTUDIO ANATÓMICO	16
RESULTADOS	21
DISCUSIÓN	26
CONCLUSIONES	28
BIBLIOGRAFIA	29
Anexo 1	33

RESUMEN

A día de hoy la tendencia de la prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* es alta y creciente. El aumento de la resistencia a los antibióticos junto a la disminución del cumplimiento del tratamiento, han llevado al fracaso de la terapia de erradicación. Los probióticos, con efectos inhibidores directos e indirectos sobre *H. Pylori*, se han utilizado recientemente como tratamiento coadyuvante en la terapia de erradicación de *H. pylori*. El objetivo de esta revisión es determinar el papel que tienen los probióticos como coadyuvantes a la terapia de erradicación de *Helicobacter Pylori*. Tras la revisión de 11 ensayos clínicos publicados recientemente en los que se utilizan probióticos, consideran a estos útiles al reducir los efectos secundarios relacionados con el tratamiento, provocando así un aumento en el cumplimiento y adherencia al tratamiento y, por consiguiente, mejoras en las tasas de erradicación de *H. Pylori*. No obstante, los resultados del tratamiento utilizando probióticos son controvertidos debido a la heterogeneidad de especies, cepas, dosis y duración terapéutica de los probióticos. Por lo tanto, a pesar del papel positivo de los probióticos, se evidencia la necesidad de una búsqueda más exhaustiva de su aplicación y que estrategias seguir para probar su efectividad óptima. Se requieren más investigaciones que evalúen estas variables de los probióticos como coadyuvantes a la terapia de erradicación de *H. pylori*.

Palabras clave: Helicobacter Pylori; Probióticos; Coadyuvante; Tratamiento.

ABSTRACT

Today the trend in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection is high and growing. Increased resistance to antibiotics together with decreased compliance with treatment have led to the failure of eradication therapy. Probiotics, with direct and indirect inhibitory effects on *H. pylori*, have recently been used as adjunctive treatment in *H. pylori* eradication therapy. The objective of this review is to determine the role of probiotics as adjuvants to *Helicobacter Pylori* eradication therapy. After reviewing 11 recently published clinical trials in which probiotics are used, they consider these useful by reducing treatment-related side effects, thus causing an increase in adherence to treatment and, consequently, improvements in rates. eradication of *H. Pylori*. However, the results of treatment using probiotics are controversial due to the heterogeneity of species, strains, doses and therapeutic duration of probiotics. Therefore, despite the positive role of probiotics, there is a need for a more exhaustive search for their application and what strategies to follow to test their optimal effectiveness. More research is required to evaluate these variables of probiotics as adjuncts to *H. pylori* eradication therapy.

Keywords: Helicobacter Pylori; Probiotics; Adjuvant; Treatment.

INTRODUCCIÓN

Debido a que en nuestra revisión abordaremos un tema relacionado con la infección por *Helicobacter pylori*, empezaremos hablando de las características de este microorganismo y su infección, comentar cual es el tratamiento antibiótico que se está llevando a cabo en la práctica clínica actual, informar sobre la anatomía del estómago ya que es en este punto donde se lleva a cabo la infección y por último hablar sobre los probióticos y sus mecanismos de acción.

HELICOBACTER PYLORI

Helicobacter Pylori, es un bacilo gramnegativo microaerofílico que mide entre 0.5-1 micrómetros de ancho y entorno a 3 micrómetros de largo y presenta entre 2 y 6 flagelos monopares con una temperatura óptima de crecimiento de 37°C (1). Ante situaciones adversas se ha sugerido que *H. Pylori* cambia su forma espiral y pasa a tomar una forma cocoide redondeada, sufriendo así cambios tanto estructurales como metabólicos (1). Las formas cocoides tienen la capacidad de colonizar la mucosa gástrica, lo que podría tener importancia en la recurrencia del tratamiento erradicador.

A día de hoy se estima que aproximadamente el 45% (44,3%) de la población mundial está afectada por la infección de esta bacteria (2).

Se ha visto que la prevalencia de infección es más elevada en países en vía de desarrollo socioeconómico (50,8%) (2) que en los países más desarrollados (34,7%) (2)(3).

Si tenemos en cuenta el género, se ha visto que la tasa de infección en mujeres es del 42,7% y la de los hombres es más elevada, un 46,3% (2).

La prevalencia de la infección en adultos es mayor en niños, aunque estos permanecen asintomáticos en muchas ocasiones (4).

La evidencia científica actual nos indica que el hombre es el huésped natural de *Helicobacter pylori*, siendo junto con el agua, los principales reservorios.

El agua contaminada con restos fecales humanos, es el principal vector de infección en los países en vía de desarrollo (2)(5). En cambio, en los países desarrollados el principal vector de transmisión es la relación persona-persona (2).

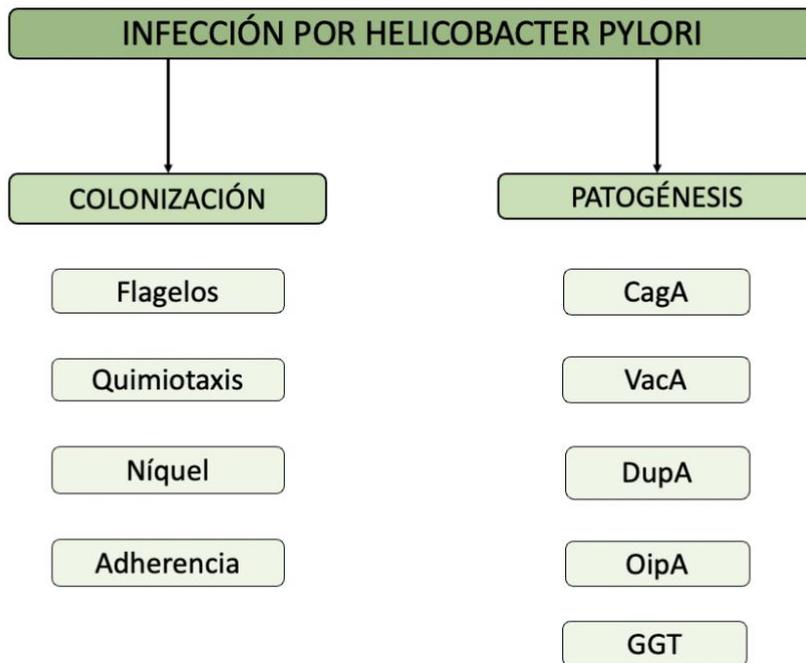


Figura 1. Esquema que muestra los factores de colonización y de virulencia de *Helicobacter Pylori*. Adaptación de esquema del estudio (6)

COLONIZACIÓN DE *HELICOBACTER PYLORI*

Con el objetivo de una colonización exitosa en condiciones tan hostiles, la bacteria utiliza una amplia gama de mecanismos que proporcionan una mejor movilidad, una sólida adherencia a las células epiteliales y un aparato enzimático que permite el establecimiento de un microambiente adecuado para la perpetuación de infecciones (6)

En primer lugar, una vez llega al entorno gástrico, *H. Pylori* utiliza su motilidad flagelar para nadar en contenido gástrico, permitiendo que la bacteria entre en la capa de moco gástrico. Además de los flagelos, la movilidad de *H. Pylori* también depende de la acción quimiotáctica en respuesta a diferentes moléculas, como la mucina, el bicarbonato de sodio, la urea, el cloruro de sodio y algunos aminoácidos específicos. Al menos diez genes *H. Pylori* están relacionados con la recepción, transducción de señales y procesamiento de estímulos quimiotácticos. Todos estos quimiorreceptores de *H. Pylori* son cruciales para la colonización (6)(7).

Así mismo, algunos metales son cruciales para la supervivencia y la infección exitosa de las bacterias. El níquel es un metal indispensable para *H. Pylori*, ya que es el cofactor de dos enzimas con un papel fundamental en el proceso de infección: la ureasa y la hidrogenasa. La actividad de la ureasa contribuye a la colonización del microorganismo al catalizar la hidrólisis de la urea en dióxido de carbono y amoníaco que actúan como tampón atenuando la acidez del ambiente gástrico. La hidrogenasa es parte de una cascada de señalización que induce una vía aérea alternativa, permitiendo a *H. Pylori* utilizar hidrógeno molecular como fuente de energía para su metabolismo.

Las moléculas de adhesión (BabA, SabA, AlpA y AlpB, OipA, HopQ y HopZ) y los receptores superficiales de las células gástricas también son importantes en la interacción entre la bacteria y el huésped(6)(7).

Las bacterias con expresión alta de estas moléculas de adhesión (BabA) son más virulentas y causan úlcera duodenal y patogénesis del adenocarcinoma gástrico. (6)

PATOGENESIS

Para poder realizar un enfoque óptimo del tratamiento erradicador de esta bacteria, es necesario conocer que los factores de virulencia como el antígeno A relacionado con la citotoxina (CagA), la citotoxina vacuolante (VacA), la proteína del gen A promotora de úlcera duodenal (DupA), la proteína inflamatoria externa (OipA) y la gamma-glutamil transpeptidasa (GGT) (6)(7) están localizados en vesículas de membrana externa producidas por *Helicobacter Pylori*, las cuales se unen a la superficie de las células del epitelio gástrico al que atraviesan por endocitosis o macropinocitosis. El proceso de endocitosis es dependiente de la caveolina, o también existe la posibilidad de que sean inyectados directamente en la célula huésped, produciendo alteraciones en las vías de señalización y promoviendo la apoptosis de estas células lo que provoca su vez la desintegración de la barrera gástrica(8). Dicha desintegración conduce al desarrollo de una respuesta inflamatoria local en la mucosa gástrica (infiltración de neutrófilos, linfocitos, células plasmáticas y monocitos), y por consiguiente un aumento de la secreción de citoquinas proinflamatorias. Esto origina un daño tisular que evoluciona en gastritis crónica que a menudo da lugar patologías como la úlcera gástrica/duodenal y/o linfoma de MALT.

La proliferación de células gástricas para intentar restaurar la homeostasis puede descontrolarse y aumentar el riesgo de inestabilidad genética de las células que desemboca en un posible desarrollo de cáncer gástrico (8).

CLÍNICA DE LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*

El desarrollo de la enfermedad producida por la infección por *Helicobacter Pylori* es variable y dependiente en gran medida de los factores del huésped. La afectación de la mucosa gástrica se correlaciona con el riesgo de inicio y evolución de diferentes trastornos gástricos. Se ha observado que la mayoría de los individuos infectados por *Helicobacter Pylori* permanecen asintomáticos, pero hay que tener en cuenta que la infección predispone el desarrollo de una clínica determinada.

Las manifestaciones clínicas más frecuentemente observadas son:

-La dispepsia, se define como dolor, molestia, ardor y pesadez postprandial a nivel de epigastrio. Se identifican dos tipos de dispepsia: (9)

a) La dispepsia funcional es un diagnóstico de exclusión (10)(9).

b) La dispepsia orgánica, puede ser causada por diferentes patologías, fármacos u otros factores entre los que se encuentra la infección por *H. Pylori* (10)(9).

-Úlcera péptica: Se estima que entorno al 20% de los sujetos infectados por *H. Pylori* desarrollan en algún momento de sus vidas una úlcera péptica. La úlcera péptica

puede conllevar complicaciones graves como la perforación o la hemorragia digestiva alta siendo esta la complicación más frecuente (6)(11).

-Carcinoma gástrico: La infección por *H. Pylori* es una de las causas principales siendo esta bacteria declarada como carcinógeno humano del grupo I para adenocarcinoma por la International Agency for Research on cáncer (IARC) (12).

-Linfoma MALT. (13): (linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas) es una forma rara del linfoma maligno no Hodgkin (ver este término), que afecta a las células B y que se desarrolla a expensas del tejido linfoide asociado a las membranas mucosas, aunque también ocurre, más raramente, en los ganglios linfáticos (14).

Además de las mencionadas anteriormente la infección por *Helicobacter Pylori* puede conllevar manifestaciones clínicas extragástricas: (15) (16)

-Alteraciones hematológicas (anemia ferropénica, déficit de vitamina B12 y la púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) (7) (14) (16).

-Enfermedades neurológicas (enfermedad de Alzheimer, Parkinson, esclerosis múltiple, ictus isquémico) (15)(16).

-Cutáneas (Rosácea, psoriasis, urticaria crónica...) (15).

-Diferentes patologías oculares, cardiovasculares y metabólicas entre otras. (15).

Para el manejo de tales trastornos son esenciales en primer lugar la detección bacteriana, cuando está presente, y seguidamente la erradicación de la infección.

TRATAMIENTO

TRATAMIENTO	FÁRMACOS/DOSIS/DURACIÓN
Basado en susceptibilidad	Sin alergias a medicamentos
Triple terapia con Claritromicina (susceptible a Claritromicina)	Amoxicilina (1 g) y claritromicina (500 mg) más un IBP, todos administrados dos veces al día durante 14 días (40 mg de omeprazol equivalente por dosis)
Triple terapia con Metronidazol (susceptible a Metronidazol)	Amoxicilina (1 g) y metronidazol o tinidazol (500 mg) más un IBP, todos administrados dos veces al día durante 14 días (40 mg de omeprazol equivalente por dosis)

Triple terapia con Fluoroquinolona (susceptible a Fluoroquinolonas)	Fluoroquinolona (p. Ej., Levofloxacina 500 mg una vez al día), más un IBP y 1 g de amoxicilina dos veces al día durante 14 días (40 mg de omeprazol equivalente por dosis)
Basado en susceptibilidad	Alérgico a la penicilina
Susceptible a claritromicina y metronidazol.	Claritromicina (500 mg) y metronidazol o tinidazol (500 mg) más un IBP (40 mg de omeprazol equivalente por dosis), todos administrados dos veces al día durante 14 días
Resistente a claritromicina y / o metronidazol.	Terapia cuádruple con bismuto
Terapias empíricas	Pruebas de susceptibilidad no disponibles
Terapia cuádruple de bismuto.	Subsalicilato de bismuto o subcitrato de bismuto 2 comprimidos 2 o 4 veces al día después de las comidas más clorhidrato de tetraciclina (500 mg) 4 veces al día con las comidas y al acostarse más metronidazol (400 o 500 mg) 4 veces al día con las comidas y un IBP dos veces al día durante 14 días.
Terapia cuádruple de bismuto preenvasado.	PYLERA durante 14 días; agregue un IBP (20 mg a 40 mg de omeprazol equivalente dos veces al día)
Nueva terapia cuádruple de bismuto (la amoxicilina reemplaza a la tetraciclina)	Bismuto 2 comprimidos 2 o 4 veces al día después de las comidas más metronidazol (400 o 500 mg) cuatro

	<p>veces al día con las comidas y amoxicilina 1 g tres veces al día junto con un IBP (40 mg de omeprazol equivalente o más dos veces al día) durante 14 días.</p>
<p>Nueva terapia cuádruple de bismuto (la amoxicilina reemplaza al metronidazol)</p>	<p>Bismuto 2 comprimidos 2 o 4 veces al día después de las comidas más tetraciclina HCl 500 mg cuatro veces al día con las comidas y amoxicilina 1 g tres veces al día junto con un IBP (40 mg de omeprazol equivalente o más dos veces al día) durante 14 días.</p>
<p>Terapia cuádruple de furazolidona.</p>	<p>Las terapias con furazolidona se obtienen reemplazando el metronidazol en las terapias cuádruples de bismuto con 100 mg de furazolidona tres veces al día</p>
<p>Terapias empíricas probablemente eficaces</p>	
<p>Triple terapia con rifabutina.</p>	<p>Rifabutina (150 mg una o dos veces al día), amoxicilina (1 g tres veces al día y omeprazol 40 mg (o un PBP equivalente) cada 8 h durante 14 días.</p>
<p>Terapia de bismuto con rifabutina.</p>	<p>Agregar subcitrate de bismuto o subsalicilato 2 tabletas dos veces al día a la terapia anterior.</p>
<p>Terapias experimentales</p>	
<p>Terapia dual de dosis altas de IBP-amoxicilina.</p>	<p>IBP (p. Ej., Rabeprazol 40 mg, esomeprazol 40 mg) más amoxicilina (500-750 mg) cuatro veces al día a intervalos de aproximadamente 6 h durante 14 días (se puede utilizar en intervalos de 8 h por la noche)</p>

Terapia dual de vonoprazán-amoxicilina.	Se recomienda vonoprazán, el bloqueador de ácido competitivo del potasio, 20 mg dos veces al día más 500 a 750 mg de amoxicilina cada 6 h durante 14 días.
Terapias obsoletas.	Terapias secuenciales, híbridas, concomitantes, uso empírico de terapias triples

IBP preferidos: 40 mg de omeprazol, 60 mg de lansoprazol, 20 mg de rabeprazol o esomeprazol; pantoprazol no recomendado como 40 mg = 9 mg de omeprazol

Tabla 1. Tratamiento antibiótico para la erradicación de Helicobacter Pylori. Adaptación de tabla presente en el artículo (17)

La estrategia para la incorporación de la terapia basada en la susceptibilidad frente a H. Pylori en la práctica es la siguiente: (17)

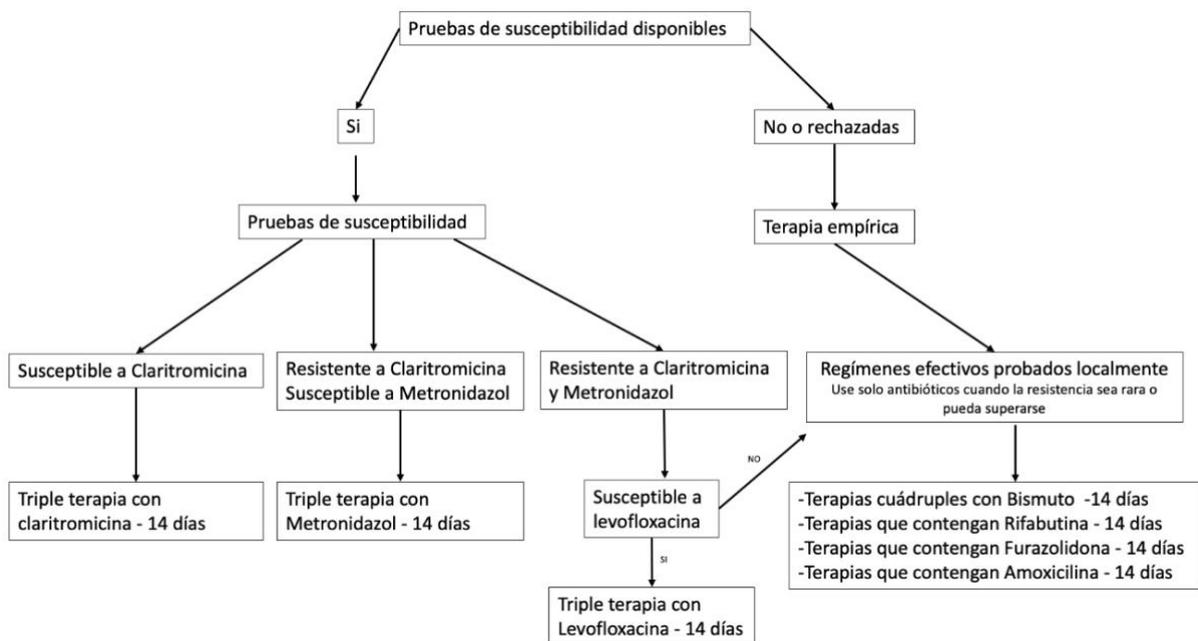


Figura 2. Estrategia para la incorporación de la terapia basada en la susceptibilidad. Adaptación de la figura presente en el artículo (17)

Primero se deben usar las terapias mejor toleradas y más efectivas. Para infecciones multirresistentes o en casos en los que la terapia debe elegirse empíricamente, solo se deben elegir terapias que hayan demostrado ser altamente efectivas y deben enfatizar el uso de medicamentos para los que la resistencia es rara. (17)

ANATOMIA DEL ESTÓMAGO

Por otra parte debido a que la infección por *Helicobacter Pylori* tiene lugar en el estómago hemos considerado importante conocer la anatomía del mismo, así como su vascularización para poder entender los mecanismos de infección y poder ubicar los diferentes sitios de adhesión.

El estómago es una dilatación muscular del tubo digestivo, ubicado entre el esófago y el duodeno comunicándose a través de cardias y píloro respectivamente.

Situado en epigastrio e hipocondrio izquierdo, por debajo del diafragma, su forma y tamaño varían considerablemente en función de las medidas corporales, la posición y el grado de repleción.

En cuanto a su disposición anatómica podemos definirlo como un órgano intraperitoneal unido al hígado por el omento o epiplón menor, con el colón transversal por medio del omento o epiplón mayor, bazo por el ligamento gastroesplénico y diafragma por el ligamento gastrofrénico.

Su principal función es la de reservorio de alimento, permitiendo así ingestiones intermitentes y posteriormente controlar el paso del contenido gástrico hacia el duodeno gracias al efecto del píloro. Además, tiene una función digestiva ya que en esta porción anatómica los alimentos se mezclan con sustancias como el jugo gástrico, compuestos de enzimas y ácido clorhídrico, además facilita la trituración de los alimentos y su mezcla con estos componentes debido a los movimientos producidos por sus paredes convirtiendo el bolo alimenticio en quimo, sustancia resultada de dicha mezcla.

En cuanto a la mucosa gástrica, es espesa, presenta gran cantidad de pliegues y esta cubierta por una capa de moco cuya función es crear una barrera entre el ácido gástrico y las células. Sin embargo, dicha barrera no siempre es adecuada y el ácido entra en contacto con las células dando lugar a lesiones de la mucosa como por ejemplo las úlceras peptídicas.

Podemos identificar diferentes partes:

- Cardias: delimita el orificio de comunicación entre esófago y estómago.
- Fundus: parte más alta y ancha del estómago generalmente ocupada por aire (bolsa de aire gástrica)
- Cuerpo: porción central del estómago.
- Porción pilórica: con forma de embudo y última parte del estómago.
- Curvatura mayor: se extiende desde el cardias al píloro, siguiendo el lado izquierdo del estómago.
- Curvatura menor: desde el cardias al píloro por el borde derecho del estómago. (18)

VASCULARIZACIÓN DEL ESTÓMAGO

1. ARTERIAL

En cuanto a la vascularización de este órgano, en primer lugar, arterialmente observamos que el estómago al ser un órgano digestivo con ubicación abdomino-pélvica está vascularizado por ramas viscerales de la arteria aorta abdominal.

Así pues, a nivel del estómago hay dos círculos arteriales formados por anastomosis entre distintas ramas:

- El arco de la curvatura menor, de las arterias gástricas derecha (de la a. hepática propia) e izquierda (del tronco celíaco)
- El arco de la curvatura mayor, de las arterias gastroometales o gastroepiploicas derecha (de la a. gastroduodenal) e izquierda (de la a. esplénica).

- La arteria mesentérica superior

- La arteria mesentérica inferior (18)

2. VENOSA

Por otra parte, en lo que ha vascularización venosa se refiere sabemos que las venas del sistema digestivo normalmente acompañan a las arterias en su trayecto, pero en sentido contrario, recibiendo el mismo nombre que su homóloga y todas ellas desembocan en el sistema de la vena porta que conduce hasta el hígado la sangre procedente de las vísceras abdominales. Después de su paso por el hígado, la sangre es recogida de nuevo por una segunda red capilar, que forman las venas hepáticas y que conducen la sangre hacia la vena cava inferior.

La confluencia de las venas mesentérica superior, mesentérica inferior y esplénica forman la vena porta que asciende por detrás del duodeno y penetra en el omento menor, donde recibe ramas venosas procedentes del estómago para después llegar al hilio hepático, donde la vena porta se divide en ramas derecha e izquierda que penetran en el hígado y se dividen en su interior. (18)

MICROBIOTA GÁSTRICA

Para poder entender las características de la infección por *Helicobacter Pylori* y su tratamiento, debemos saber que la microbiota gástrica (19) condicionara el crecimiento y desarrollo de esta bacteria. Hasta hace relativamente poco se pensaba que el estómago era un entorno estéril donde no podían crecer microorganismos, pero recientemente gracias a la tecnología y nuevos métodos de detección como el de secuenciación de ARNs 16S (19), se ha visto que gran cantidad de microorganismos pueden habitar en el estómago, entre ellos *Helicobacter Pylori*.

Un amplio abanico de enfermedades puede guardar relación con la disbiosis del microbiota por ello hay que tratar evitar estos cambios en la diversidad y abundancia de la misma.

PROBIÓTICOS

Microorganismos vivos del grupo de las bacterias o levaduras que pueden incluir mecanismos antiinflamatorios y antioxidantes con la capacidad de mejorar la microecología intestinal y la salud en general, cuando se administran en cantidades adecuadas. (20)

Los mecanismos de acción que caracterizan a los probióticos en el tratamiento de *Helicobacter Pylori* son los siguientes: (21)(22)

-Secreción de sustancias antimicrobianas: Los probióticos secretan ácidos grasos de cadena corta produciendo una reducción del pH. Además, ciertas especies de *Lactobacillus* sintetizan toxinas péptidas pequeñas y dializables llamadas bacteriocinas con actividad anti-*H. Pylori*.

Esta actividad antimicrobiana también podría deberse a la inhibición de la actividad de la ureasa de *H. Pylori*(21)(22).

-Concurso por la adhesión: los probióticos pueden competir con *H. Pylori* por los receptores de la superficie del huésped y, por lo tanto, inhibir su adhesión a las células epiteliales (23)(22).

-Barrera de la mucosa: Las mucinas son grandes glicoproteínas complejas y son una de las estrategias protectoras de las mucosas contra patógenos microbianos en este caso *H. Pylori* y se ha visto que algunas especies de probióticos aumentan la expresión de alguno de los genes aumentando así la producción de mucina (23).

-Inmunomodulación: Los probióticos pueden modular la respuesta inmunológica mediante la modulación de secreción de citoquinas antiinflamatorias, reduciendo de esta forma la inflamación producida por la infección por *Helicobacter Pylori* (23)(24).

JUSTIFICACIÓN

La infección por *Helicobacter Pylori* provoca a menudo la desintegración de la barrera gástrica lo cual, conduce al desarrollo de una respuesta inflamatoria y la proliferación de células gástricas en un intento de restaurar la homeostasis. No obstante, dicha proliferación celular puede descontrolarse y aumentar el riesgo de inestabilidad genética de las células, pudiendo desembocar en la aparición de cáncer gástrico. Aproximadamente el 45% de la población mundial está afectada por la infección de *Helicobacter Pylori*, aumentando su prevalencia tanto en países desarrollados como en países en vías de desarrollo.

Esta alta tasa de infección se debe a unos determinados factores que hacen posible la colonización de la mucosa gástrica siendo relevante el papel de la microbiota.

Por otra parte, existen microorganismos vivos del grupo de las bacterias o levaduras (probióticos) que pueden incluir mecanismos antiinflamatorios y antioxidantes con la capacidad de mejorar la microecología intestinal y la salud en general cuando se administran en cantidades adecuadas.

No podemos olvidar que la infección por *Helicobacter Pylori* ocurre en una parte determinada del sistema digestivo que es el estómago por lo que se va a dedicar una parte del trabajo al estudio anatómico del mismo, siguiendo la línea de TFG que incluye un trabajo de disección para profundizar en el conocimiento del sistema digestivo

Por todo lo anterior, parece justificado el interés del presente trabajo para la formación del dietista nutricionista y por tanto como tema de TFG.

OBJETIVO

Objetivo principal

Determinar el papel que tienen los probióticos como tratamiento coadyuvante en la erradicación de *Helicobacter Pylori*.

Objetivos secundarios

1. Evaluar como se ve afectada la tasa de erradicación de *Helicobacter Pylori* cuando se suplementa la terapia antibiótica con probióticos.
2. Comparar la eficacia de la monoterapia con probióticos con la terapia antibiótica en lo que a erradicación de *Helicobacter Pylori* se refiere.
3. Determinar como influye la suplementación con probióticos en los efectos secundarios producidos por la terapia antibiótica en la erradicación de *Helicobacter Pylori*.
4. Establecer como afecta la utilización de probióticos sobre el cumplimiento y la adherencia a la terapia de erradicación de *Helicobacter Pylori*.

MATERIAL Y MÉTODOS

ESTUDIO BIBLIOGRÁFICO

Para el desarrollo del trabajo se ha llevado acabo una revisión bibliográfica sobre el uso de probióticos en tratamientos de erradicación de *Helicobacter Pylori*, y como afectan a dicho tratamiento cuando se utilizan como coadyuvantes a la terapia antibiótica o la capacidad de estos como monoterapia de erradicación.

Las fuentes de información se han basado en revistas científicas online y artículos científicos validados, en total 11 estudios que se han recogido en PubMed y Google Scholar.

Criterios de inclusión

- Artículos publicados en los últimos 5 años.
- Publicaciones que abordan el tema principal escogido.
- Que se trate de ensayos clínicos.
- Que los estudios se hayan realizado en humanos.
- Artículos en ingles.

Criterios de exclusión

- Revisiones sistemáticas y metaanálisis.
- Estudios realizados en menores de edad.
- Estudios realizados en animales.
- Artículos que no utilicen probióticos en ninguna parte del estudio.

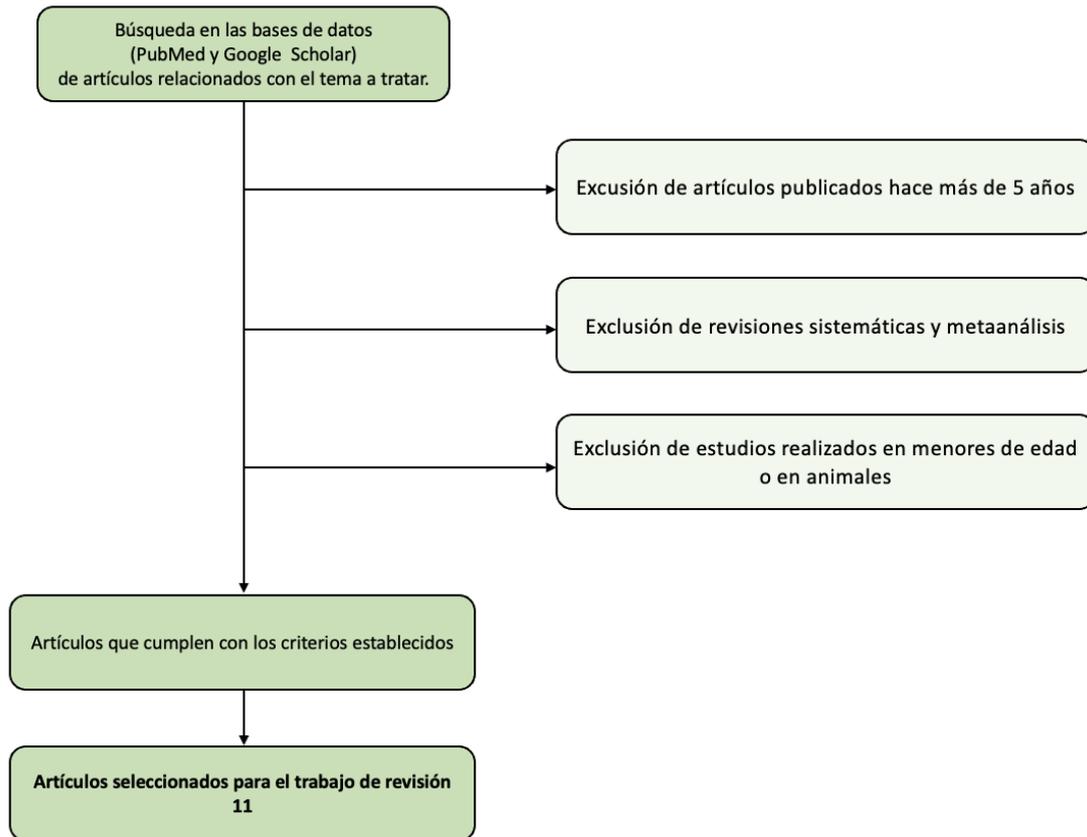


Figura 3. Diagrama de flujo para la selección de los artículos del trabajo. Elaboración propia.

ESTUDIO ANATÓMICO

Se ha realizado la disección de un cadáver formolado de varón de 84 años de edad fallecido por un carcinoma en la vejiga. Se ha llevado cabo en la sala de disección del Departamento de Anatomía y Radiología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid bajo la supervisión de mi tutora Isabel San José Crespo.

En realidad, se trata de un trabajo de prosección pues el cadáver seleccionado ya había sido abierto anteriormente mediante una incisión en la línea media desde el apéndice xifoides hasta el pubis y se había separado: la piel, el tejido subcutáneo y la porción musculoponeurótica, poniendo de manifiesto el estómago, parcialmente cubierto por el epiplón mayor.

Con la ayuda del material apropiado para realizar la disección (pinzas, bisturí, tijeras...) y con todas las medidas higiénicas requeridas hemos llevado a cabo la separación del estómago del epiplón mayor y del epiplón menor consecutivamente, así como la eliminación del tejido conectivo y adiposo adyacente estas estructuras, dejando a la vista toda la red de capilares venas y arterias que vascularizan dicho órgano.

Una vez realizada pasamos al estudio anatómico del estómago: forma, posición y vascularización. Además, procedemos al estudio de las mucosas gástricas y el interior del órgano, para ello incidimos en la pared gástrica siguiendo el borde de la curvatura mayor desde el cardias hasta el píloro.

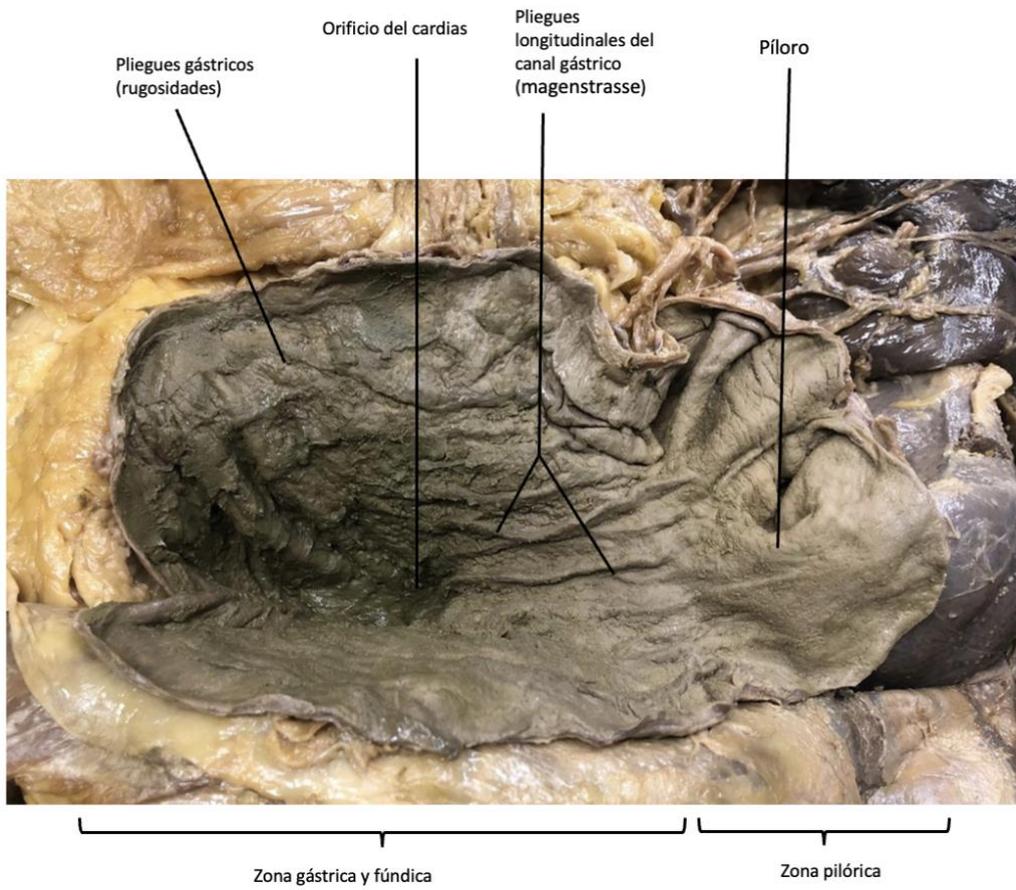


Ilustración 1. Interior del estómago. Imagen de elaboración propia.

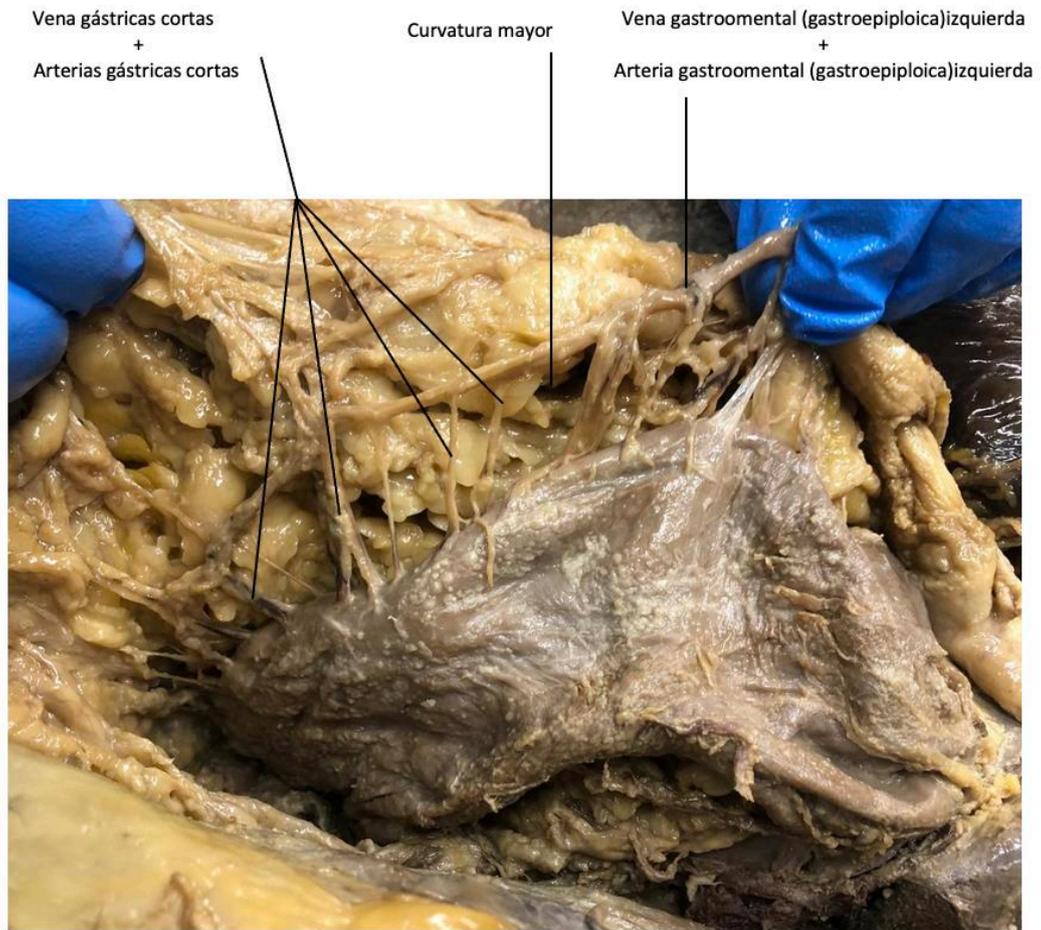


Ilustración 2. Vascularización (curvatura mayor) del estómago. Imagen de elaboración propia.

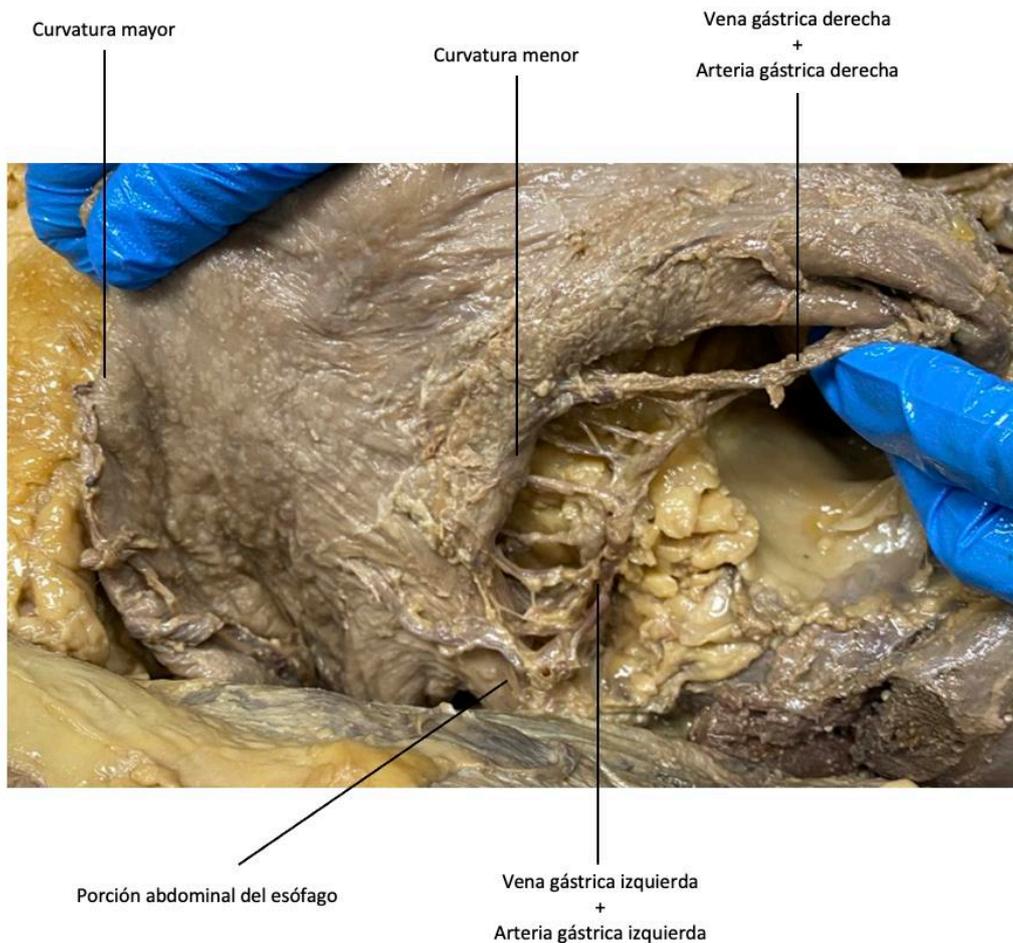


Ilustración 3. Vascularización (curvatura menor) del estómago. Imagen de elaboración propia.

Seguidamente, tomamos muestras de la pared del estómago para su posterior estudio histológico.

Como se ha dicho, la muestra procede de un cadáver conservado en formol que se procesó de forma habitual para la tinción con hematoxilina -eosina. Proceso que se detalla en el ANEXO 1.

Esto nos permitió observar las distintas partes de la pared gástrica al microscopio óptico

Colágeno: rosa pálido.

Músculo: rosa fuerte.

Queratina: rojo intenso.

Citoplasma: rosado.

Núcleos: azul oscuro o púrpura (en realidad se tiñe sólo la cromatina).

Eritrocitos: color cereza.

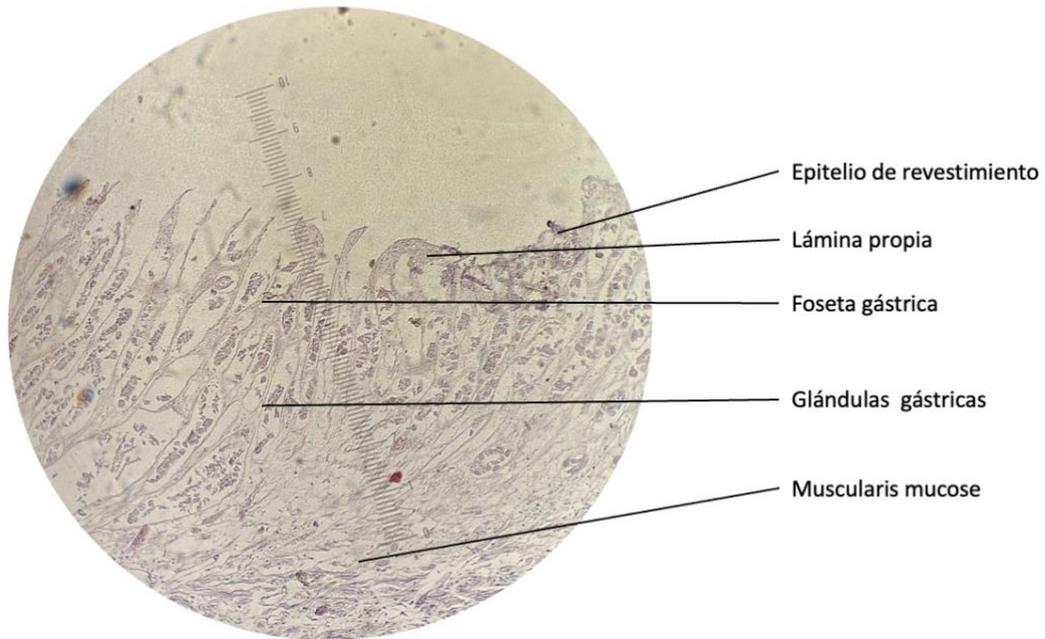


Ilustración 4. Pared del estómago vista al microscopio óptico. Imagen de elaboración propia.

RESULTADOS

Una vez realizada la revisión de los artículos escogidos previamente, se obtuvieron los siguientes resultados:

- Poonyam P et al. en su estudio aleatorizado doble ciego controlado con placebo realizado en 2019, analizan una muestra de 100 sujetos mayores de edad entre los que predominan las mujeres, observando los resultados en primer lugar, a los 7 días y más tarde transcurridos 14 días. La terapia antibiótica utilizada es una terapia cuádruple de bismuto y como coadyuvante de dicha terapia el probiótico que se ha estudiado a sido *Lactobacillus reuteri gastrus* en comprimidos de 37,5 mg tomados 2 veces al día después de las comidas, en cambio al grupo control se le administró un placebo en lugar del probiótico.

En el primer control a los 7 días la tasa de erradicación en el grupo que tomo probióticos fue de 68%, menos que la que tenía el grupo placebo (72%).

En cambio, en el segundo control a los 14 días se observo como la tasa de erradicación del grupo suplementado con probióticos había aumentado alcanzando cifras del 96% superando el porcentaje del grupo tratado con placebo, que también aumento la tasa de erradicación, pero en menor medida (88%).

Respecto a los efectos secundarios, a los 7 días los resultados de ambos grupos fueron muy similares, en cambio en el control a los 14 días se observo que los sujetos pertenecientes al grupo suplementado con probióticos notificaron menos nauseas, vómitos y malestar abdominal con respecto al grupo placebo. (14)

- En 2017 Çekin AH et al. incluyeron en su estudio aleatorizado controlado con placebo a 159 pacientes con un reparto similar en cuanto al género, en este caso la terapia de erradicación de *Helicobacter Pylori* empleada a sido una terapia de erradicación secuencial (10 días: 5 días de PPI+ amoxicilina seguido de 5 días de PPI +claritromicina + metronidazol). Para el estudio se dividió a los sujetos en 3 grupos, y solo en uno de ellos se utilizó el probiotico *Bifidobacterium animalis subsp. lactis B94* (7×10^9 UFC /día) como coadyuvante a la terapia de erradicación. Los dos grupos restantes estaban compuestos por sujetos que tomaban solo la terapia o sujetos que tomaban la terapia y un placebo, dichos grupos se han diferenciado así para observar si los efectos producidos se deben al probiotico realmente, reduciendo de este modo posibles sesgos. Al cabo de dos semanas (14días) se compararon las tasas de erradicación de los diferentes grupos y se pudo ver que el grupo que tomaba probióticos consiguió una mayor tasa de erradicación que el resto de grupos. Además, se observo que un mayor porcentaje de personas en los grupos sin probióticos abandonaron el tratamiento, respecto al numero de personas que lo hicieron en el grupo que tomaba probióticos. Analizando los efectos secundarios, en el primer control a los 7 días se notifico que la perdida de apetito, la diarrea y el dolor de cabeza tuvo una menor incidencia en el grupo que tomaba probióticos en comparación con los otros grupos .A los 14 días se midieron de nuevo estos parámetros y se observo que la pérdida de apetito , los mareos ,el dolor abdominal , la diarrea y el dolor de cabeza fueron significativamente menos frecuentes en el grupo que tomaba probióticos como coadyuvante a la terapia secuencial de erradicación. (15)

- Zhang J et al. en 2020 realizaron un estudio piloto abierto de un solo brazo de estudio, en el incluyeron a 150 sujetos con mayor proporción de mujeres, todos ellos infectados por *Helicobacter Pylori*. En este caso no se utilizó terapia antibiótica, ya que se quiso observar los efectos de *Clostridium butyricum* y *Bacillus coagulans* como monoterapia probiótica para la erradicación de *Helicobacter Pylori*. Los sujetos fueron divididos en 3 grupos, uno de ellos tomaba *C. Butyricum*, otro *B. Coagulans* y el otro grupo una combinación de ambos probióticos, de esta manera podemos comparar la efectividad de estas dos cepas por separado o actuando en sinergia. Al cabo de 8 semanas se estudió la tasa de erradicación de los diferentes grupos observando que las tasas de erradicación más altas se conseguían con la combinación de las dos cepas. El cumplimiento del tratamiento fue igualmente bueno en los 3 grupos. (16)

- Zagari RM et al. en 2018 analizaron en su estudio observacional retrospectivo a 376 pacientes de diferentes hospitales italianos de los cuales 193 (51,3%) recibieron suplementos de probióticos (*Saccaromyces boulardii*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus reuteri*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium longum e infantis* y *Lactobacillus acidophilus, plantarum, paracasei y delbrueck, Lactobacillus sporogenes*) durante los 10 días de tratamiento con Pylera®. (tratamiento 3 en 1 para la erradicación de *Helicobacter Pylori*). Al cabo de 10 días se realizó un control y no hubo diferencias significativas en cuanto a las tasas de erradicación en el grupo que tomó probióticos y en el grupo que no lo hizo.

El cumplimiento de la terapia en ambos grupos fue bueno y tampoco presentaron diferencias significativas. En lo que a efectos secundarios se refiere los dos grupos presentaron de forma similar trastornos gastrointestinales, trastornos relacionados con el sistema nervioso central y otros efectos secundarios como reacciones alérgicas cutáneas. (17)

- En su estudio de 2018, McNicholl AG et al. realizaron un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, en el cual incluyen a 209 pacientes con mayor presencia del género femenino. En este caso unos sujetos recibieron terapia triple (33%) y otros, terapia cuádruple sin bismuto (66%) para la erradicación de *Helicobacter Pylori* y además se dividieron en 2 grupos; uno de ellos tomaba placebo y el otro se suplementó con una fórmula probiótica que combina 2 cepas bacterianas (*Lactobacillus plantarum CETC7879* y *Pediococcus acidilactici CETC7880*) incluidas en una cápsula. Al cabo de 10 días se observó que la tasa de erradicación en ambos grupos fue similar, la adherencia a la terapia de erradicación fue alta e idéntica en ambos grupos y no hubo diferencias significativas entre los dos grupos en lo que a efectos secundarios se refiere, siendo ligeramente menos frecuente la notificación de dolor de cabeza, mareos o sequedad de la boca en el grupo que tomaba probióticos. (18)

- Seddik H et al. analizaron en 2019 a 199 pacientes mediante un estudio prospectivo abierto aleatorizado, y utilizaron la terapia secuencial estándar para erradicar *Helicobacter Pylori* durante 10 días, además una parte de dicha muestra recibió en combinación con dicho tratamiento 250 mg de *S. boulardii* dos veces al día. Al cabo de 10 días se compararon las tasas de erradicación en los sujetos que recibieron el probiótico y los que no, observándose que la erradicación fue mayor entre aquellos sujetos suplementados. El cumplimiento del tratamiento fue mayor en el grupo de sujetos que tomó probióticos, aunque en ambos grupos el cumplimiento fue bueno. Además, se vieron notables diferencias en lo que respecta a efectos secundarios ya que en el grupo que no tomó probióticos el 55,7% notificó efectos secundarios, en cambio en el grupo que tomó probióticos tan solo el 17 % tuvo efectos secundarios. La diferencia más significativa se corresponde con la aparición de diarrea, que es del 46,4 % en el grupo sin probióticos y solamente del 2% en el grupo tratado. Respecto a otros efectos secundarios estudiados como gastralgia, disgeusia, mareos o náuseas y vómitos no hubo diferencias significativas entre los grupos experimental y de control. (19)

- En 2019, Yoon JY et al. realizaron un ensayo clínico multicéntrico, prospectivo, aleatorizado doble ciego y controlado con placebo en el que se incluyeron 142 pacientes con predominio de mujeres, que fueron divididos en dos grupos. Los dos grupos tenían como tratamiento común la leche fermentada, pero a 1 de los grupos se le había adicionado a esta leche *Lactobacillus paracasei* y *Glycyrrhiza glabra*. Los dos grupos tomaron 1 botella de leche fermentada (150ml) con o sin probióticos a la misma hora todas las mañanas durante 8 semanas. No se observó ninguna diferencia significativa entre los 2 grupos al inicio y a las 8 semanas en cuanto a la erradicación de *Helicobacter Pylori*, y ninguno de los dos grupos consiguió datos significativos en lo que ha este tema se refiere.

Una vez transcurrido este periodo de tiempo se observó que el cumplimiento del tratamiento fue bueno y muy similar en los dos grupos. También se observó que la inflamación grave en el antro y el cuerpo disminuyó en el grupo de tratamiento y aumentó bastante en el grupo de placebo, en cuanto a la inflamación crónica juzgada por infiltración de células inflamatorias, el grado de inflamación mejoró significativamente en el grupo de tratamiento y no en el grupo de placebo. La actividad de los neutrófilos se deterioró significativamente en el grupo de placebo y no en el grupo de tratamiento.

En cuanto a trastornos gastrointestinales el grupo suplementado con probióticos no notificó ninguno en comparación con el grupo placebo, donde un pequeño porcentaje de sus sujetos sí que los sufrieron. (20)

-Haghdoost, M.et al. en 2017 realizaron un estudio aleatorizado controlado con placebo. La terapia de erradicación de *Helicobacter Pylori* en este caso fue la triple terapia estándar y los sujetos se dividieron aleatoriamente en 2 grupos, uno de ellos recibió placebo y el otro grupo tomó 2 capsulas al día de probióticos. Las dos cepas

utilizadas fueron *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* con un recuento total viable de 15×10^8 UFC / por cápsula.

Dicho tratamiento con o sin probióticos fue administrado durante 4 semanas, al cabo de las cuales se compararon las tasas de erradicación entre los dos grupos dejando al grupo suplementado con probióticos en mejor lugar, ya que se consiguió la erradicación en el 78,4 % de los sujetos frente al 64,8% de sujetos que consiguieron erradicarlo en el grupo placebo. No se notificó incumplimiento del tratamiento en ninguno de los dos grupos. En este caso los efectos secundarios evaluados fueron el dolor abdominal, los vómitos y la diarrea y se observó que la suplementación con probióticos tuvo efectos beneficiosos sobre el dolor abdominal y los vómitos, en cambio la diarrea fue menos común en el grupo placebo. (21)

- Moreno Márquez C et al. en su reciente estudio del 2021 estudiaron a 80 pacientes en su ensayo clínico aleatorizado, doble ciego controlado con placebo, todos ellos recibieron como terapia de erradicación el tratamiento 3 en 1 durante 10 días y además los pacientes también recibieron; por un lado el grupo experimental una tableta masticable con *L.rauteri* como suplementación probiótica y en su lugar el grupo placebo recibió maltodextrina.

No encontraron diferencias en la tasa de erradicación entre los brazos de tratamiento. La adherencia a la terapia de erradicación fue del 80% en el grupo de control y el 75% en el grupo de probióticos. Haciendo referencia a los efectos secundarios, el aumento de la flatulencia, la pirosis, la regurgitación ácida y el tirón epigástrico mejoraron en ambos grupos.

El dolor abdominal disminuyó en el 42% de los pacientes del grupo de probióticos, en comparación con el 19% del grupo de control y la distensión abdominal y los eructos disminuyeron más notablemente en el grupo de probióticos. (22)

- Plomer, M. et al. en 2020 realizaron un estudio aleatorizado doble ciego controlado con placebo en el que se inscribieron 130 pacientes. Todos ellos recibieron terapia triple para la erradicación de *Helicobacter Pylori*, y después de 2 semanas de tratamientos los participantes fueron asignados aleatoriamente para recibir; por un lado una cápsula de Enterogermina® que contiene 2×10^9 esporas de *Bacillus clausii* 3 veces al día durante 2 semanas o en su lugar una cápsula de placebo equivalente tres veces diariamente, durante 2 semanas. La evaluación global de la tolerabilidad de los pacientes no difirió significativamente entre los dos grupos de tratamiento.

Evaluando los efectos secundarios, a los 7 días se observó una mayor frecuencia de diarrea en el grupo placebo respecto al grupo que tomaba probióticos, pero el resto de trastornos gastrointestinales evaluados no mostraron diferencias significativas. Más tarde se realizó una segunda evaluación a los 14 días y las diferencias ahora ya son más notables en lo que respecta a diarrea, alteración del sabor, pérdida del apetito, dolor epigástrico, flatulencia y estreñimiento siendo todos estos efectos secundarios menos comunes entre los sujetos del grupo suplementado con probióticos (23).

- Lee, CY et al. en 2017 realizaron un estudio doble ciego controlado con placebo cuya muestra estaba formada por 50 pacientes de los cuales la mayoría fueron mujeres y se dividieron en dos grupos, el grupo de tratamiento recibió cápsulas que *contenían L. acidophilus, L. rhamnosus y L. sporogenes* y el grupo de placebo recibió píldoras que solo contenían xilooligosacárido (XOS), leche en polvo para bebés, inulina, kasha y dióxido de silicio. Ambos tratamientos se aplicaron dos veces al día durante 4 semanas.

Los efectos inhibidores sobre *Helicobacter Pylori* fueron comparables entre los dos grupos ya que en ninguno de ellos se observaron modificaciones significativas en lo que a recuento de *Helicobacter Pylori* se refiere.

El grupo de tratamiento tuvo en comparación con el grupo de placebo, mayor reducción de la reacción adversa de distensión abdominal y numero de deposiciones. En términos de células sanguíneas; leucocitos, linfocitos y eosinófilos no mostraron diferencias significativas antes y después del estudio. Tampoco hubo diferencias significativas en los recuentos de basófilos y monocitos antes del tratamiento entre los dos grupos. Sin embargo, después de 2 semanas de tratamiento, los recuentos de monocitos y basófilos tendieron a aumentar en el grupo de tratamiento. Este efecto se mantuvo en los monocitos, pero no en los basófilos después de la interrupción de los probióticos. (24)

DISCUSIÓN

A la vista de los resultados obtenidos en los estudios analizados parece ser que las terapias de erradicación de *Helicobacter Pylori* son más efectivas cuando su duración es más larga, ya que las terapias aplicadas durante 14 días obtuvieron mejores resultados que las mismas aplicadas durante 7 días (14). Además, cuando a estas terapias se les adiciona un suplemento probiótico, la tasa de erradicación asciende (15) (14) (19)(21), aumentando en mayor medida cuando la suplementación se aplica los 14 días (15) (14)(23) Esto parece indicar que la función de los probióticos es más eficaz en periodos de tiempo más largos. (14) ya que en terapias de 14 días de duración se consigue reducir los efectos secundarios producidos por la terapia antibiótica. (14) Debido a que la mayoría de los estudios analizados se han realizado de formas aleatoria y se han controlado con placebo, (14) (15)(18) (20)(21)(23)(24) se han podido eliminar varios sesgos por lo que verosímilmente los resultados obtenidos son consecuencia directa de los probióticos y sus mecanismos de acción. (15) Es posible que la utilización de probióticos mejore la adherencia a la terapia de erradicación, así como el cumplimiento de la misma. (15) porque probablemente su uso reduzca los efectos secundarios de la terapia antibiótica, pues los trastornos gastrointestinales son a menudo, los causantes del abandono del tratamiento (14)(15) (19)(21)(22)(23).

De este modo se podría explicar que, si se utilizan probióticos como coadyuvante de la terapia de erradicación, el cumplimiento de la misma será mayor (19) y por consiguiente las tasas de erradicación también se verán aumentadas (15)(14) (19)(21)

Los estudios que analizan la utilización de probióticos como única terapia muestran en sus resultados poca o ninguna eficacia por lo que no deberían ser exclusivamente recomendados para la erradicación del *Helicobacter Pylori* (16) (20)(24). No obstante, este tipo de estudios podrían ser útiles para evaluar la eficacia de las distintas cepas de probióticos entre sí y las posibles combinaciones entre ellas. Todo parece indicar que se obtienen mejores resultados cuando estos se combinan y actúan en sinergia (16) pero se necesitan más estudios que apoyen esta hipótesis.

En este contexto podemos decir que la eficacia de probióticos como coadyuvantes depende de la terapia de erradicación seleccionada. En estudios en los que se ha combinado con Pylera®. (tratamiento 3 en 1 para la erradicación de *Helicobacter Pylori*) no se ha observado ningún efecto producido por los probióticos. (17) (22), en cambio cuando el probiotico se combina con la terapia cuádruple de bismuto (14), terapia de erradicación secuencial (15)(19) o la triple terapia estándar (21)(23) los resultados mejoran significativamente cuando se adiciona suplementación probiótica.

Sin embargo, la terapia antibiótica utilizada difiere de unos estudios a otros por lo que no podemos determinar si la eficacia de los probióticos es dependiente de la terapia de erradicación utilizada. Sobre este tema podrían centrarse futuras líneas de investigación.

Del mismo modo, los resultados también difieren cuando se utilizan distintas especies de probióticos y no hemos conseguido averiguar cual puede ser más efectiva. En lo concerniente a este tema, parece ser que la combinación de las cepas bacterianas: *Lactobacillus plantarum* CETC7879 y *Pediococcus acidilactici* CETC7880 no resulta

efectiva y no produce ninguna mejora en el tratamiento. (18). La utilización de cepas como *Lactobacillus reuteri gastrus* (14) (21) *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* B94(15)(21) *S. boulardii* (19) *Bacillus clausii* (23) parecen afectar positivamente. Por tanto, los probióticos utilizados en los artículos estudiados son tan heterogéneos que no podemos determinar que cepa de microorganismos es más eficaz o si realmente la especie probiótica utilizada como coadyuvante influye significativamente, por lo que se necesitan más estudios que aborden esta cuestión.

CONCLUSIONES

De acuerdo con los resultados obtenidos en este trabajo y a raíz de la discusión realizada sobre ellos, las conclusiones que se han establecido son las siguientes:

- 1) La erradicación de *Helicobacter Pylori* es responsabilidad directa del tratamiento antibiótico.
- 2) Las terapias de erradicación largas (14 días) son más eficaces que las cortas (7 días).
- 3) La utilización de probióticos es útil como coadyuvantes en la erradicación de *Helicobacter Pylori*, sobre todo cuando se administran acompañando a las terapias triple o cuádruple de erradicación del *Helicobacter Pylori*, especialmente en casos de resistencia.
- 4) La utilización de probióticos es beneficiosa como adyuvante de las terapias antibióticas establecidas para la erradicación de *Helicobacter Pylori*.
- 5) El aumento de la eficacia en la erradicación del *Helicobacter Pylori* producida por el uso de los probióticos como coadyuvantes se debe a: disminución de los efectos secundarios y aumento de la adherencia al tratamiento.
- 6) Son necesarios trabajos de investigación estandarizados que permitan evaluar claramente la eficacia de los distintos probióticos.

BIBLIOGRAFIA

1. Crowe SE. Helicobacter pylori infection. N Engl J Med. 2019;380(12):1158–65. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30893536/>
2. Zamani M, Ebrahimitabar F, Zamani V, Miller WH, Alizadeh-Navaei R, Shokri-Shirvani J, et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of Helicobacter pylori infection. Aliment Pharmacol Ther. 2018;47(7):868–76. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29430669/>
3. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. Gastroenterology. 2017;153(2):420–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28456631/>
4. Aitila P, Mutyaba M, Okeny S, Ndawula Kasule M, Kasule R, Ssedyabane F, et al. Prevalence and risk factors of Helicobacter pylori infection among children aged 1 to 15 years at Holy Innocents Children’s Hospital, Mbarara, south western Uganda. J Trop Med. 2019;2019:9303072. Disponible en : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30984271/>
5. Kotilea K, Bontems P, Touati E. Epidemiology, Diagnosis and Risk Factors of Helicobacter pylori Infection. Adv Exp Med Biol. 2019;1149:17–33. Disponible en : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31016621/>
6. de Brito BB, da Silva FAF, Soares AS, Pereira VA, Santos MLC, Sampaio MM, et al. Pathogenesis and clinical management of Helicobacter pylori gastric infection. World J Gastroenterol. 2019;25(37):5578–89. Disponible en: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v25/i37/5578.htm>
7. Ansari S, Yamaoka Y. Helicobacter pylori Virulence Factors Exploiting Gastric Colonization and its Pathogenicity. Toxins (Basel). 2019;11(11): 677. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31752394/>
8. Díaz P, Valenzuela Valderrama M, Bravo J, Quest AFG. Helicobacter pylori and gastric cancer: Adaptive cellular mechanisms involved in disease progression. Front Microbiol [Internet]. 2018;9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29403459/>
9. Ford AC, Mahadeva S, Carbone MF, Lacy BE, Talley NJ. Functional dyspepsia. Lancet. 2020;396(10263):1689–702. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33049222/>

10. Fischbach W, Malfertheiner P. Helicobacter Pylori Infection. Dtsch Arztebl Int [Internet]. 2018; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29999489/>
11. Narayanan M, Reddy KM, Marsicano E. Peptic Ulcer Disease and Helicobacter pyloriinfection. Mo Med. 2018;115(3). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30228726/>
12. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NCT, Lordick F. Gastric cancer. Lancet. 2020;396(10251):635–48.Disponible en : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32861308/>
13. Violeta Filip P, Cuciureanu D, Sorina Diaconu L, Maria Vladareanu A, Silvia Pop C. MALT lymphoma: epidemiology, clinical diagnosis and treatment. J Med Life. 2018;11(3):187-93.Disponible en : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30364585/>
14. Santambrogio E, Orsucci L. Helicobacter pylori and hematological disorders. Minerva Gastroenterol Dietol [Internet]. 2019;65(3). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30994322/>
15. Gravina AG, Zagari RM, Musis CD, Romano L, Loguercio C, Romano M. Helicobacter pyloriand extragastric diseases: A review. World J Gastroenterol. 2018;24(29):3204–21.Disponible en : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30090002/>
16. Franceschi F, Covino M, Roubaud Baudron C. Review: Helicobacter pylori and extragastric diseases. Helicobacter. 1111;2019;24 Suppl 1:e12636:12636.Disponible en : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31486239/>
17. Matsumoto H, Shiotani A, Graham DY. Current and Future Treatment of Helicobacter pylori Infections. Adv Exp Med Biol. 2019;1149:211–25.Disponible en : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6918954/>
18. Netter FH. Atlas de Anatomia Humana. 7a ed. Elsevier; 2019.
19. Ferreira RM, Pereira-Marques J, Pinto-Ribeiro I, Costa JL, Carneiro F, Machado JC. Gastric microbial community profiling reveals a dysbiotic cancer-associated microbiota. Gut. 2018;67(2).Disponible en : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29102920/>
20. Nutritión Division,FAO Food and Nutrition Paper. FAO/OMS. 2006.Disponible en: <http://www.fao.org/documents/card/es/c/7dccf60a-88be-53fa-9c77-d6f81b7ca368/>

21. Goderska K, Agudo Pena S, Alarcon T. Helicobacter pylori treatment: antibiotics or probiotics. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2018;102(1):1–7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29075827/>
22. Kamiya S, Yonezawa H, Osaki T. Role of Probiotics in Eradication Therapy for Helicobacter pylori Infection. *Adv Exp Med Biol.* 1007;1149:243–255. Disponible en : https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F5584_2019_369
23. Lesbros-Pantoflickova D, Corthésy-Theulaz I, Blum AL. Helicobacter pylori and probiotics. *J Nutr.* 2007;137(3 Suppl 2):812S-8S. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17311980/>
24. Song H, Zhou L, Liu D, Ge L, Li Y. Probiotic effect on Helicobacter pylori attachment and inhibition of inflammation in human gastric epithelial cells. *Exp Ther Med.* 2019;18(3):1551–62. Disponible en : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31410109/>
25. Poonyam P, Chotivitayatarakorn P, Vilaichone R-K. High effective of 14-day high-dose PPI- bismuth-containing quadruple therapy with probiotics supplement for Helicobacter pylori eradication: A double blinded-randomized placebo-controlled study. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2019;20(9):2859–64. Disponible en : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31554388/>
26. Çekin AH, Şahintürk Y, Akbay Harmandar F, Uyar S, Yolcular BO, Çekin Y. Use of probiotics as an adjuvant to sequential H. pylori eradication therapy: impact on eradication rates, treatment resistance, treatment-related side effects, and patient compliance. *Turk J Gastroenterol.* 2017;28(1):3–11. Disponible en : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28007678/>
27. Zhang J, Guo J, Li D, Chen M, Liu J, Feng C, et al. The efficacy and safety of Clostridium butyricum and Bacillus coagulans in Helicobacter pylori eradication treatment: An open-label, single-arm pilot study: An open-label, single-arm pilot study. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(45):e22976. Disponible en : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33157939/>
28. McNicholl AG, Molina-Infante J, Lucendo AJ, Calleja JL, Pérez-Aisa Á, Modolell I, et al. Probiotic supplementation with Lactobacillus plantarum and Pediococcus acidilactici for Helicobacter pylori therapy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Helicobacter.* 2018;23(5):e12529. Disponible en : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30141228/>
29. Zagari RM, Romiti A, Ierardi E, Gravina AG, Panarese A, Grande G, et al. The “three-in-one” formulation of bismuth quadruple therapy for Helicobacter pylori eradication with or without probiotics supplementation: Efficacy and safety in daily clinical practice. *Helicobacter.* 2018;23(4):e12502. Disponible en : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/hel.12502>

30. Seddik H, Boutallaka H, Elkoti I, Nejjari F, Berraida R, Berrag S, et al. Saccharomyces boulardii CNCM I-745 plus sequential therapy for Helicobacter pylori infections: a randomized, open-label trial. Eur J Clin Pharmacol. 2019;75(5):639–45. Disponible en : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30694338/>
31. Yoon JY, Cha JM, Hong SS, Kim HK, Kwak MS, Jeon JW. Fermented milk containing Lactobacillus paracasei and Glycyrrhiza glabra has a beneficial effect in patients with Helicobacter pylori infection: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Medicine (Baltimore). 2019;98(35). Disponible en : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31464895/>
32. Haghdoost M, Taghizadeh S, Montazer M, Poorshahverdi P, Ramouz A, Fakour S. Double strain probiotic effect on Helicobacter pylori infection treatment: A double-blinded randomized controlled trial. Caspian J Intern Med. verano de 2017;8(3):165–71. Disponible en : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28932367/>
33. Moreno Márquez C, Fernández Álvarez P, Valdés Delgado T, Castro Laria L, Argüelles Arias F, Caunedo Álvarez A, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial on the usefulness of probiotic Lactobacillus reuteri in bismuth-containing quadruple eradication therapy for infection with Helicobacter pylori. Rev Esp Enferm Dig [Internet]. 2021; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.17235/reed.2021.7931/2021>
34. Plomer M, Perez M lii, Greifenberg DM. Effect of Bacillus clausii capsules in reducing adverse effects associated with Helicobacter pylori eradication therapy: A randomized, double-blind, controlled trial. Infect Dis Ther. 2020;9(4):867–78. Disponible en : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32897519/>
35. Lee C-Y, Shih H-C, Yu M-C, Lee M-Y, Chang Y-L, Lai Y-Y, et al. Evaluation of the potential inhibitory activity of a combination of L. acidophilus, L. rhamnosus and L. sporogenes on Helicobacter pylori: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. Chin J Integr Med. 2017;23(3):176–82. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/27761791>

Anexo 1

PREPARACIONES HISTOLÓGICAS

Como la muestra procede de un cuerpo conservado en formol, lo primero que hemos hecho es extraerla y lavarla con agua corriente durante 10h aproximadamente, a continuación, deshidratamos la muestra mediante alcoholes crecientes:

PRODUCTO	TIEMPO
Alcohol 70%	2 h
Alcohol 80%	4 h
Alcohol 96%	12 h (frigorífico)
Alcohol 100% I	1 h
Alcohol 100% II	1 h
Xileno I	30 mins
Xileno II	15 mins
Parafina	24 h

Una vez realizados todos los pasos mencionados obtendremos el bloque, el cual cortaremos con un grosor de 8 μ , someteremos a un baño maria y a continuación lo colocamos en un portaobjetos recubierto con gelatina-alumbre, dejándolo secar unos minutos y pasando a la tinción, en este caso una tinción H/E.

TINCIÓN: HEMATOXILINA Y EOSINA

En este caso hemos utilizado una tinción comúnmente utilizada en laboratorios histológicos para obtener una visión general del tejido analizado en la que se combinan dos colorantes la hematoxilina y la eosina.

Se ha utilizado esta tinción debido a que la observación se ha realizado con microscopio óptico. La hematoxilina no es un colorante en sentido estricto, sino que es la hemateína, su producto oxidado, la que teñirá sustancias como la cromatina del núcleo y las grandes agregaciones ribosomales del citoplasma, como las que se dan en el retículo endoplasmático rugoso.

La eosina, colorante ácido, se une a elementos del citoplasma y de la matriz extracelular y se aplica durante un tiempo variable (segundos) en 70º para diferenciación. El tiempo de diferenciación depende de la intensidad de tinción de eosina que queramos.

Procedimiento:

PRODUCTO	TIEMPO
Xileno	2 x 10 mins
Etanol 100%	2 x 10 mins
Etanol 96%	10 mins
Etanol 80%	10 mins
Etanol 50%	10 mins
H ₂ O destilada	5 mins
Hematoxilina de Mayer	2 mins
H ₂ O corriente	15 mins
H ₂ O destilada	2 x 10 mins
Eosina 0,2%	10 s
Etanol 70 %	Segundos
Etanol 96%	20 s
Etanol 100%	2 x 3 mins
Xileno	2 x 10 miins

Por último, se lleva a cabo el montaje.

PRODUCTOS UTILIZADOS	<ul style="list-style-type: none"> - Xileno - Etanol de 50º, 70º, 80º, 96º y 100º - Hematoxilina de Mayer - Eosina acuosa al 0.2% - H₂O destilada - H₂O corriente - Medio de montaje
MATERIAL UTILIZADO	<ul style="list-style-type: none"> - Cubetas de tinción - Cesta para portas - Cubreobjetos