

TERAPIAS ASOCIADAS A PROBIOTICOS EN LA ERRADICACIÓN DE HELICOBACTER PYLORI

THERAPIES ASSOCIATED WITH PROBIOTICS IN THE ERADICATION OF HELICOBACTER PYLORI

Alejandra Maria Recinos Aguirre¹, Rodrigo Fernando García Palomo¹.

RESUMEN

Las infecciones por *Helicobacter pylori* son muy comunes en nuestro entorno, en muchos casos se presentan como asintomáticas o con afecciones gastrointestinales, pero no se deben tomar a la ligera, es una infección que puede llevar a graves consecuencias, desde gastritis hasta cáncer gástrico. Su tratamiento se ha estado modificando por casos de resistencia a los medicamentos de primera línea en distintos países. Se realizó una recopilación de datos a través de PubMed, HINARI, SciELO, SCOPUS y Cochrane Library. Los probióticos se utilizan para incrementar el rango de erradicación de la bacteria, la disminución de la bacteria, pero esto acompañado de un tratamiento adecuado, mejora de dieta, sistema inmune del paciente. Debido a que reduce los efectos secundarios en pacientes, promueve un restablecimiento microbiota gastrointestinal, la cual es afectada ante agentes patógenos como el *H. pylori*.

ABSTRACT

Helicobacter pylori infections are very common in our environment, in many cases they present as asymptomatic or with gastrointestinal conditions, but they should not be taken lightly, it is an infection that can lead to serious consequences, from gastritis to gastric cancer. Its treatment has been changing due to cases of resistance to first-line drugs in different countries. Data collection was performed through PubMed, HINARI, SciELO, SCOPUS, and Cochrane Library. Probiotics are used to increase the range of eradication of the bacteria, as well as the reduction of the bacteria, but this is accompanied by adequate treatment, diet improvement, the patient's immune system, because it reduces side effects in patients. It is because it promotes a restoration of the gastrointestinal microbiota, which is affected by pathogens such as *H. pylori*.

INTRODUCCIÓN

Helicobacter pylori es una bacteria que causa afecciones a nivel gastrointestinal, desde gastritis, úlceras pépticas hasta en un 90%, cáncer gástrico y linfoma MALT de bajo grado. Según datos de la organización panamericana de la salud, estima que *H. pylori* infecta hasta un 50% de la población anual, siendo el causante del 20% de los casos de patologías gástricas¹. Se relaciona con la situación socioeconómica y los niveles de higiene, en algunos países la incidencia de *H. Pylori* ha disminuido ya que se han mejorado las condiciones de vida, pero sigue presente. En países en desarrollados la

incidencia de *H. pylori* ha disminuido a lo largo del tiempo por medidas de sanidad que ayudan a prevenir la patología, a pesar de esto, se ha reportado que la incidencia anual en países desarrollados es de 0.3-0.7% y en países en desarrollo es de 6-14%². Se estima que está presente en el 70%-80% de la población de Latinoamérica, provocando complicaciones³. En algunos países no se contabiliza la prevalencia de *H. pylori*, lo cual sería útil para la creación de estrategias para la erradicación⁴.

La úlcera péptica es una lesión de la mucosa de la pared gástrica o duodenal, esto por

¹ Universidad Dr. José Matías Delgado. ASEMED-UJMD Asociación de Estudiantes de Medicina Universidad Dr. Jose Matías Delgado

Correspondencia a:

Nombre: Rodrigo Fernando García Palomo
Correo electrónico: 201600570@ujmd.edu.sv
Telf y celular: (+) 50372645818
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9109-4721>
<https://orcid.org/0000-0001-5347-9236>

Palabras clave: Helicobacter pylori; tratamiento; probióticos.

Keywords: Helicobacter pylori; treatment; Probiotics

Procedencia y arbitraje: no comisionado, sometido a arbitraje externo.

Recibido para publicación: 17 de mayo de 2022

Aceptado para publicación: 05 de junio de 2022

Citar como:

Recinos Aguirre AM, García Palomo RF. Terapias asociadas a probióticos en la erradicación de *Helicobacter pylori*. Rev Cient Cienc Med 2023; 26 (1): 59-66

un desbalance de los factores protectores y agresores, el *H. pylori* posee mecanismos patógenos que alteran dicho equilibrio. Hay una asociación entre la presencia de *H. Pylori* con cáncer gástrico y el linfoma MALT de bajo grado⁵. Las pautas para la erradicación de *H. pylori* se deben ir actualizando, ya que las manifestaciones clínicas y la capacidad de sobrevivencia cambian, en algunos casos incluso son asintomáticas. El tratamiento se ha ido actualizando a lo largo del tiempo, en base a la resistencia de la bacteria a los medicamentos, en algunos países, se ve resistencia a la claritromicina mayor al 15%, por lo que se ha optado por diferentes esquemas de terapia triple y cuádruple, de esta forma se trata de mejorar la tasa de erradicación de la bacteria⁶.

Los probióticos son microorganismos similares a los presentes en la microbiota humana, se ha demostrado su eficacia al momento de tratar algunas patologías gastrointestinales, los más estudiados son *Lactobacillus sp*, *Bifidobacterium sp* o *Saccharomyces sp*⁷. Los probióticos en el tratamiento de *Pylori* han dado pautas de efectividad, disminuyendo la tasa de replicación de la bacteria y disminuyendo los efectos adversos del uso de antibióticos en las pautas terapéuticas⁸. Por lo que el objetivo de este estudio es determinar la utilidad de los probióticos asociados a terapia triple o cuádruple en la erradicación de *Helicobacter Pylori*.

METODOLOGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Se realizó una revisión bibliográfica utilizando ensayos clínicos, artículos de revisión, revisiones sistemáticas y metaanálisis, en idiomas inglés y español, la búsqueda se realizó en el periodo de tiempo Mayo 2014 hasta mayo del 2022 con una obsolescencia no mayor de 8 años, que sean de libre acceso, obtenidos de bases de datos: PubMed, SciELO, y Cochrane Library, se utilizaron las palabras clave como "H. pylori AND peptic" "ulcer" obteniendo 945 artículos y "Helicobacter pylori AND probiotics" 219, utilizando como criterios de exclusión estudios encontrados en más de una base de datos, libros y otros documentos. Para evitar la duplicación de los artículos se utilizó el software RAYYAN.ai, el proceso de selección de literatura se describe en el siguiente diagrama de flujo PRISMA.

DESARROLLO

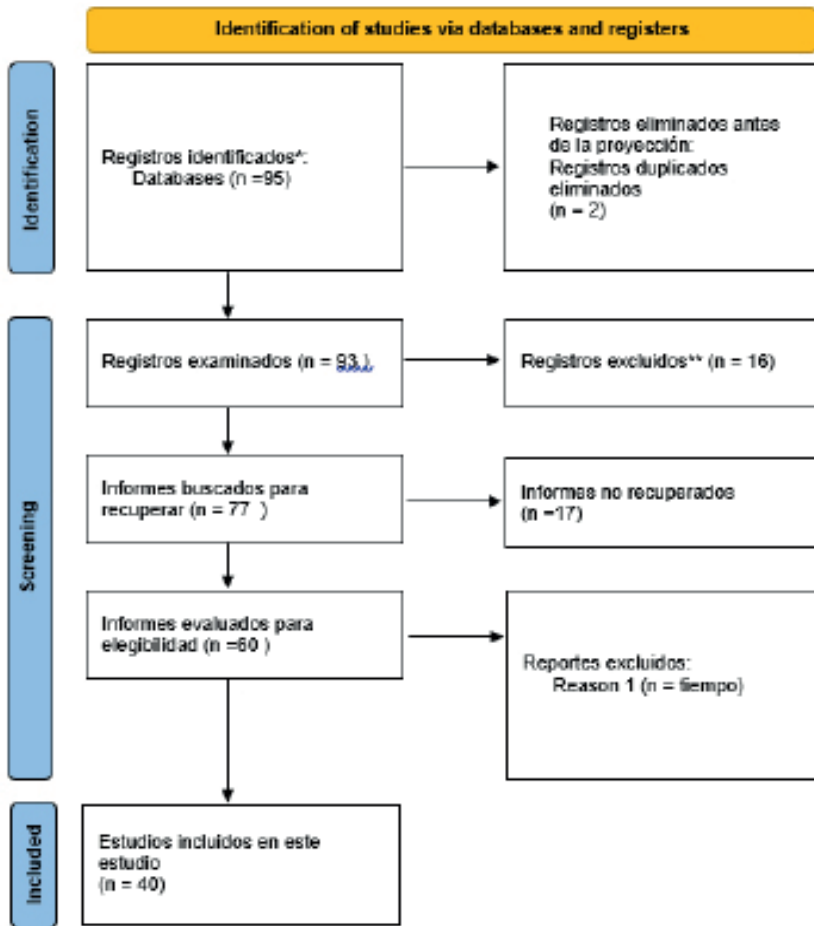
Características y mecanismo de acción de *H pylori*

Helicobacter pylori es una bacteria gram negativa, microaerófilica, tiene forma de espiral, es oxidasa y catalasa positiva, este agente patógeno necesita un pH neutro para su proliferación. Por tanto, el ambiente ácido del estómago no es adecuado para su crecimiento. En general, se cree que la ureasa desempeña un papel protector para el *H. pylori*. Cuando ingresa a nivel gástrico, hace uso de sus flagelos para poder movilizarse en este ambiente, llegando así a la capa de mucosa gástrica y se adhiere a las células epiteliales. Se ha demostrado que en el interior del estómago el *H. pylori* secreta una enzima llamada ureasa, transforma la urea en amoníaco, disminuyendo la acidez y facilitando la adherencia al receptor CD74. El gen CagA/VacA está asociado con la inflamación de la mucosa del estómago, están asociados a mayor virulencia del *H. Pylori*^{9,10}.

H. pylori inicia su respuesta inflamatoria por medio de citoquinas proinflamatorias como es IL-8 e IL-6, se han mencionado diferentes quimiorreceptores como lo son T1pA, B, C y D, CheA quinasa, entre otras proteínas de acoplamiento. Esta respuesta influye en la actividad de las células presentes a nivel gástrico, produciéndose una hipergastrinemia, siendo un ambiente idóneo para esta bacteria, ya que es un factor de crecimiento específico, lo que provoca que continúe con su proliferación e inflamación de la mucosa gástrica lo cual altera progresivamente las glándulas gástricas, más adelante puede aumentar el riesgo de ulceración gástrica y por la proliferación gástrica asociándose a mayor riesgo de adenocarcinoma gástrico^{9,11,12}.

La gastritis crónica, úlcera gástrica, úlcera duodenal son causadas principalmente por *H. pylori*, si no es tratado puede llevar a un adenocarcinoma gástrico. En el huésped, la respuesta inmunológica para eliminar el microorganismo no es efectiva, por sus múltiples mecanismos patógenos. Las úlceras a nivel de antro se asocian con los problemas a nivel duodenal, cuando se da una alteración en la microbiota gástrica y duodenal, ya que es más propenso a la degradación de la mucosa^{13,14}.

La úlcera péptica se caracteriza por la interrupción del revestimiento interno del tracto



PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases and registers only

**Consider, if feasible to do so, reporting the number of records identified from each database or register searched (rather than the total number across all databases/registers).*

***If automation tools were used, indicate how many records were excluded by a human and how many were excluded by automation tools.*

From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

gastrointestinal debido a la secreción de ácido gástrico y pepsina, anteriormente se menciona que las zonas de principal afectación son a nivel gástrico y duodenal proximal cuando se trata de *H. pylori*, incluso en menor prevalencia se encontró en esófago. Las úlceras son de tipo crónico, se caracterizan por bordes elevados e inflamación, ya que son úlceras de tipo crónico, respecto a las manifestaciones clínicas, en las úlceras a nivel gástrico se da un aumento del dolor con la ingesta de alimentos, esto por el proceso de secreción de ácido clorhídrico y pepsina, lo que promueve una pérdida de peso; en las úlceras duodenales disminuyen el dolor con las comidas lo que promueve una ganancia de peso^{15,16}.

Entre los síntomas más comunes se

encuentran la epigastralgia, la acidez, pirosis y las regurgitaciones, con el paso del tiempo, entre los signos de alarma asociados a úlcera péptica se tienen déficit de hierro, emesis recurrente, sangrado gastrointestinal y pérdida de peso sin intención. La edad en la que se detecta mayor número de casos está entre los 40 a los 59 años, pero puede variar por factores sociales, se ha determinado que en países subdesarrollados estas afecciones gastrointestinales aparecen en edades tempranas^{14,17}.

Efectividad de terapias para erradicación de *H. pylori*.

El tratamiento más efectivo contra *H. pylori* aún no se ha propuesto de forma definitiva y generalizada, debido a que esta bacteria

continúa generando resistencia¹⁸, constituye un problema de salud pública a nivel mundial debido a que es un elemento importante en la patogenia de la úlcera gastroduodenal y el carcinoma gástrico¹⁷. Muchos países cuentan con distintos regímenes de terapias contra *H. pylori*, dependiendo de la resistencia antibiótica y reacciones adversas por lo que el profesional de salud debe tener al menos dos opciones de primera línea de terapia¹⁸.

En algunos estudios recomiendan que todo paciente con antecedentes de enfermedad ulcerosa debe someterse a pruebas y erradicación de *H. pylori* antes de iniciar cualquier tratamiento a largo plazo con ácido acetilsalicílico o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos¹⁸.

Los regímenes utilizados actualmente contienen un inhibidor de bomba de protones (IBP) acompañado de antibióticos, en algunas guías se habla de triple terapia o de terapia cuádruple. La terapia cuádruple basada en bismuto, se trata de 30 mg de lasoprazol, metronidazol 500 mg, tetraciclina 500 mg, bismuto 300 mg. La terapia triple estándar está basada en IBP que consiste en 30 mg lansoprazol, 750 mg amoxicilina y 200 mg claritromicina, dos veces al día por 7 días. Otra opción es la administración de una terapia triple basada en 20mg vonoprazan más 750 mg amoxicilina y 200 mg claritromicina 2 veces al día por 7 días. Estas terapias han sido utilizadas y han tenido tasas altas de erradicación de *H. pylori*^{19,20}.

La resistencia a los medicamentos que se incluyen en las terapias por la mutación de *H. pylori* ha ido en aumento, el mayor porcentaje de resistencia que se ha visto ha sido con metronidazol con 81.66%, claritromicina de 45% y quinolonas de 3.3%. Se buscan alternativas terapéuticas por la toxicidad de los medicamentos y la resistencia, por ello se sugieren que pacientes con cepas resistentes puedan ser quienes no finalizaron tratamientos, siendo los tratamientos de cuádruple terapia con amoxicilina y bismuto los que podrían ser más efectivos en esta población²¹.

La terapia más compleja son la terapia cuádruple, que consisten en un IBP más una combinación de antibióticos o bismuto, como la terapia cuádruple con bismuto que consiste en lansoprazol como IBP, bismuto y antibióticos como metronidazol y tetraciclinas, la cual ha

tenido una tasa de erradicación que alcanza el 92%, cuando el cumplimiento del tratamiento es mayor al 80%¹⁸. Se realizó una comparación con la triple terapia estándar, pero se estima que tiene un porcentaje de erradicación del 55%-72%, en algunos países ya no es efectivo, ya que hay una elevada resistencia de *H. pylori* con respecto a la claritromicina, teniendo mayor porcentaje la terapia cuádruple concomitante con 81%-90%²².

Las infecciones que suelen ser por cepas resistentes a ciertos antibióticos como claritromicina, levofloxacina y metronidazol son bastante comunes por lo que debemos tener en cuenta la mejor terapia de primera línea de acuerdo a la prevalencia de las cepas de nuestros países, siguiendo las guías nacionales, la resistencia antibiótica a amoxicilina y tetraciclina, tiene cifras bastante bajas por lo que pueden ser insignificantes en comparación con los anteriormente mencionados. Se debe tener en cuenta seleccionar correctamente el régimen antibiótico y de IBP para tener una alta tasa de erradicación para nuestros pacientes²³.

Efectividad de probióticos en terapia contra *H. pylori*

Las terapias farmacológicas de *H. pylori* con el paso del tiempo han tenido variaciones para mejorar su porcentaje de erradicación, esto se debe a la alta prevalencia de infecciones multirresistentes, se asocia a fracaso farmacológico. En un estudio que se realizó, se determinó que el 37.5% de los pacientes se asocian a efectos adversos por la terapia farmacológica, afectando también la adherencia de los pacientes.

En los últimos años la microbiota humana ha adquirido una gran importancia al relacionarla con el estado de salud. Los probióticos se definen como microorganismos vivos que cuando son administrados en cantidad adecuada ejercen un efecto beneficioso sobre la salud del huésped, no es considerado probiótico el trasplante fecal, así como alimentos que contienen microorganismos muertos. Las cepas más utilizadas son de los géneros *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *E.coli Nisslé* y *Saccharomyces boulardii*^{24,25}.

Los efectos adversos de muchos medicamentos en las terapias duales, triples y cuádruples para la erradicación de *H. pylori* son los causantes de la disminución del apego al

tratamiento en muchos pacientes. Sin embargo, el uso de probióticos no muestra una diferencia significativa de reportes de efectos adversos. En el reporte el efecto adverso, el más común fue diarrea, pero se presume que los probióticos pueden ser coadyuvantes efectivos en el régimen antibiótico contra *H. pylori*, debido a que el uso aislado de probióticos ha tenido tasas de erradicación muy bajas, por lo que se prefiere utilizar en combinación para mayor efectividad y seguridad para el paciente²⁶.

Existe evidencia que *Lactobacillus spp.* y *S. boulardii* son probióticos que aumentan la tasa de erradicación en terapias cuádruples sin bismuto, mejorando así la calidad de tratamiento según la percepción del paciente por la disminución de efectos secundarios, por lo que estos probióticos son considerados como confiables para un buen apego al tratamiento en pacientes que se tratan por primera vez, así como pacientes en quienes el tratamiento anterior ha fallado en más de una ocasión²⁷. El uso de *Lactobacillus sp.* reduce la incidencia de la alteración del gusto como efecto secundario de los medicamentos, lo que favorece en un 8.4% la erradicación de *H. pylori*, lo que sugiere que la suplementación al régimen terapéutico con el probiótico aumentará la tasa de erradicación²⁸.

En un estudio describen que el uso de probióticos como *Lactobacillus*, *Saccharomyces boulardii* comparado con placebo disminuye casi catorce veces los efectos adversos y tiene mayor éxito terapéutico, demostraron que hay 11.8 % de éxito erradicando *H. pylori* cuando se utilizan los probióticos mencionados que usando placebo, así también realizaron el cuestionario de satisfacción de tratamiento en el que el grupo que utilizó probióticos sintió más satisfacción debido a la disminución de efectos adversos comparados con el grupo placebo²⁹.

Los probióticos influyen en los casos que presentan diarrea, afecciones digestivas funcionales, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades cardiovasculares, reacciones alérgicas y cáncer. Por lo que se concluyó, la terapia incluso con una cepa de probióticos como lo es *Lactobacillus sp.* es de mucha utilidad, ya que posee una actividad anti-*H. pylori*, pero no solo es útil en el tratamiento de *H. pylori* y la restauración de la microbiota, sino es útil en

enfermedades severas gastrointestinales. Ellos demuestran la utilidad de agentes fitoquímicos combinados con probióticos, remarcan que es una opción prometedora. Se debe de estudiar cada caso, especificar si es sintomático o asintomático y en base a ello realizar la selección de las cepas³⁰.

L. reuteri como tratamiento adyuvante en la erradicación de *H. pylori*, es una cepa no patogénica, obteniéndose de forma segura del tracto gastrointestinal, por lo que puede sobrevivir a un ambiente ácido. Se ha descrito la eficacia y la seguridad del uso de esta cepa en el tratamiento de *H. pylori*, el cual disminuye la carga bacteriana, en uno de los estudios que se realizó se obtuvo un mayor índice de erradicación, sin importar el régimen terapéutico, incluso se comparó con el efecto que tiene *Lactobacillus* y con un grupo al que no se le administró probióticos. El grupo al que se le administró los probióticos tuvo un porcentaje de efectos adversos de 25.9% y el grupo control fue de 34.3%³¹.

El uso de probióticos como *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium sp* y *Saccharomyces sp* en casos con resistencia a claritromicina, levofloxacina con tratamientos de segunda línea, administrando durante y después ha tenido una gran eficacia. El conocimiento de la capacidad de resistencia a tratamiento de primera línea y la composición de este son puntos claves a tener en cuenta. Entre los mecanismos descritos que disminuyen la carga viral por parte de los probióticos se tiene, que producen sustancias antimicrobianas, competencia en los sitios de adhesión celular y el restablecimiento de la mucosa gástrica³².

En un grupo de 80 pacientes en un estudio realizado por Moreno y colaboradores, concluyeron que con la terapia cuádruple se mejoró la erradicación de la *H. pylori*, en conjunto con los probióticos se redujeron los efectos adversos, todo esto a nivel gastrointestinal. Los efectos que se redujeron fueron la distensión abdominal y dispepsia. Se dieron eventos de reacciones alérgicas en el estudio, presentándose con erupciones cutáneas y glositis, por lo que se advierte que al administrar probióticos con una terapia cuádruple se debe tener la precaución debida y monitorear al paciente³³.

DISCUSIÓN

La tasa de erradicación con la terapia cuádruple es de 80%, y con los probióticos se menciona que puede aumentar³⁴. Probióticos como *Lactobacillus*, *Saccharomyces* puede contribuir a la erradicación de *H. pylori* en los regímenes del tratamiento, de igual manera se ha comprobado que disminuye la tasa de efectos adversos por medicamentos, como diarrea y alteración del gusto, lo que aumenta el apego al tratamiento, y las tasas de satisfacción por parte de los pacientes. El *Lactobacillus Reuteri* DSM17648 es de los probióticos que más se ha estudiado por su efecto anti-*H. pylori*^{35,36}.

H. pylori se ha clasificado como un carcinógeno clase I para cáncer gástrico, por ello es importante la rápida detección, plan médico a seguir y buscar alternativas efectivas en su tratamiento. Con el paso de los años se han encontrado dificultades para su tratamiento, por la creciente tasa de resistencia que existe, sin mencionar la afectación de la microbiota gastrointestinal resultado de los antibióticos usados ya sea en corto o largo plazo, por lo que al añadir probióticos se estaría restaurando, consistente en una mejor recuperación de los pacientes^{37,38}.

Los probióticos se utilizan para incrementar el rango de erradicación de la bacteria, así como la disminución de la bacteria, acompañado de un tratamiento adecuado, mejora de dieta y sistema inmune del paciente. La monoterapia de probióticos en pacientes con *H. pylori* sigue en investigación. La terapia de antibióticos y probióticos disminuye la resistencia antibiótica en algunas investigaciones, pero es necesaria mayor investigación al respecto³⁸.

Distintos estudios muestran resultados prometedores utilizando distintos probióticos en conjunto con regímenes duales, triples y cuádruples. Esto se debe a que, incluso con el régimen cuádruple actualmente recomendado de inhibidor de la bomba de protones (IBP) + bismuto coloidal + dos antibióticos, es difícil lograr una tasa de erradicación de *H. pylori* del 85% en muchas poblaciones, siendo este el requerimiento básico. En los estudios de tratamientos de úlcera gástrica, úlceras a nivel duodenal no muestra mucha diferencia o mejoría de los síntomas, pero se menciona

que es necesario evaluar el tratamiento con diferentes escalas de medición y con diferentes poblaciones³⁷.

Entre las limitaciones se pueden resaltar el tiempo para la recopilación de datos, así mismo la dosis de probióticos que se le brindó a los pacientes con *H. pylori* fue variada en cada estudio, como la población fue variada debido al sexo, edades, parámetros de exclusión e inclusión, gravedad de las úlceras y localización, del mismo modo las herramientas de medición utilizadas fueron diferentes.

CONCLUSIONES

Helicobacter pylori es un agente que puede tener consecuencias graves en el huésped, por ello es importante establecer estrategias para disminuir la prevalencia, al mismo tiempo crear un plan terapéutico que sea útil en los diferentes casos. Se deben de estipular medidas de prevención, recordando que su transmisión es fecal-oral, ya que las complicaciones que puede tener en el humano son variadas y por la resistencia de esta bacteria, el tratamiento es limitado.

Utilizar probióticos en regímenes de terapia para la erradicación de *H. pylori* es útil en triple y cuádruple terapia con y sin bismuto, con tasas mayores de lo esperado en distintos estudios clínicos, lo que aumentaría el apego al tratamiento por efectos adversos como diarrea. Es importante recalcar al paciente que debe adherirse al tratamiento y consultar cualquier molestia que pueda presentar por el mismo. Tomar en cuenta el uso de los probióticos como lo son *Lactobacillus spp*, *Bifidobacterium sp* y *Saccharomyces sp*, ya que podría ser parte importante del tratamiento ya que aumenta la tasa de erradicación de *H. pylori* y la disminución de los efectos adversos.

Recomendaciones

En los próximos estudios recomendamos se realicen en poblaciones y grupos etarios más grandes, para que las probabilidades de error sistemático disminuyan, además sugerimos estudiar probióticos individuales para poder comparar la eficacia de cada clase, tratando de que se utilizan cepas con alto beneficio y de bajo costo ya que esta patología es más común en países subdesarrollados.

REFERENCIAS

1. Erradicar la infección por *Helicobacter pylori* es todo un reto local y mundial [Internet]. Paho.org. 2021 [citado el 14 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/8-3-2021-erradicar-infeccion-por-helicobacter-pylori-es-todo-reto-local-mundial>
2. Thaker Y. *Helicobacter pylori*: A review of epidemiology, treatment, and management. *J Clin Gastroenterol Treat* [Internet]. 2016 [citado el 14 de diciembre de 2022];2(2). Disponible en: <https://clinmedjournals.org/articles/jcgt/journal-of-clinical-gastroenterology-and-treatment-jcgt-2-019.php?jid=jcgt>
3. *Helicobacter Pylori* en Latinoamérica: nuevas recomendaciones para su diagnóstico y tratamiento [Internet]. rima.org. [citado el 14 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://ssl.rima.org/Noticia.aspx?IdNota=3273>
4. 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* [Internet]. 2017 [citado el 14 de mayo de 2022];153(2):420–9. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.04.022>
5. Tsay, FW., Hsu, PI. H. *pylori* infection and extra-gastrointestinal diseases. *J Biomed Sci* [internet]. 2018 [citado el 26 de Agosto de 2023]; 25: 65. Disponible en: <https://jbiomedsci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12929-018-0469-6#citeas>
6. Vicén Pérez MC, Gallego Uriel MJ, Gutiérrez Martín-Arroyo J, Aguilar Shea AL. Revisión de actualización de pautas de tratamiento de *H. pylori*. *Rev clín med fam* [Internet]. 2020 [citado el 14 de mayo de 2022];13(1):101–2. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2020000100014
7. Wilkins T, Sequoia J. Probiotics for gastrointestinal conditions: A summary of the evidence. *Am Fam Physician* [Internet]. 2017 [citado el 14 de mayo de 2022];96(3):170–8. Disponible en: <https://www.aafp.org/afp/2017/0801/p170.html>
8. 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* [Internet]. 2019 [citado el 14 de mayo de 2022];20(9):2859–64. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.31557/APJCP.2019.20.9.2859>
9. 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* [Internet]. 2019;25(37):5578–89. [citado el 12 de mayo de 2022]. 25(37):5578–89. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v25.i37.5578>
10. Gu H. Role of flagella in the pathogenesis of *Helicobacter pylori*. *Curr Microbiol* [Internet]. 2017 [citado el 12 de mayo de 2022];74(7):863–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00284-017-1256-4>
11. Scida S, Russo M, Miraglia C, Leandro G, Franzoni L, Meschi T, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and GERD. *Acta Biomed* [Internet]. 2018 [citado el 12 de mayo de 2022];89(8-5):40–3. Disponible en: <https://www.mattioli1885journals.com/index.php/actabiomedica/article/view/7918>
12. Otero R W, Gómez Z M, Otero P L, Trespalacios R A. *Helicobacter pylori*: ¿cómo se trata en el 2018? *Rev Gastroenterol Peru* [Internet]. 2018 [citado el 12 de mayo de 2022];38(1):54–63. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292018000100009
13. Martínez HP. *Helicobacter Pylori*: Patologías Relacionadas y Conducta Terapéutica. *Pro Veritatem*. [Internet] Diciembre 2018 [citado el 12 de mayo de 2022];3(3):55–89. Disponible en: <https://revistas.uia.ac.cr/index.php/proveritatem/article/download/39/117/>
14. Bravo D, Hoare A, Soto C, Valenzuela MA, Quest AF. *Helicobacter pylori* in human health and disease: Mechanisms for local gastric and systemic effects. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2018 [citado el 14 de mayo de 2022];24(28):3071–89. Disponible en: <https://www.wjnet.com/1007-9327/full/v24/i28/3071.htm>
15. Malik TF, Gnanapandithan K, Singh K. *Peptic ulcer disease*. StatPearls Publishing [Internet]. 2021 [citado el 14 de mayo de 2022]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534792/>
16. Mladenova I. Clinical relevance of *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Med* [Internet]. 2021 [citado el 14 de mayo de 2022];10(16):3473. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/16/3473>
17. Alderete AD, Molina AO, Pérez YR, Cabezas FEA. Caracterización clínico- epidemiológica, endoscópica y microbiológica de pacientes con síntomas digestivos según su status de *Helicobacter pylori*. *Rev cuba med gen integral* [Internet]. 2019 [citado el 14 de mayo de 2022];35(2). Disponible en: <http://www.revmgj.sld.cu/index.php/mgi/article/view/254/248>
18. Safavi M, Sabourian R, Foroumadi A. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: Current and future insights. *World J Clin Cases* [Internet]. 2016 [citado el 13 de mayo de 2022];4(1):5–19. Disponible en: <https://www.wjnet.com/2307-8960/full/v4/i1/5.htm>
19. Fischbach W, Malfertheiner P. *Helicobacter Pylori* Infection. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. 2018 [citado el 13 de mayo de 2022];115(25):429. Disponible en: <https://www.aerzteblatt.de/int/archive/article/198782>
20. Suzuki S, Kusano C, Horii T, Ichijima R, Ikehara H. The Ideal *Helicobacter pylori* Treatment for the Present and the Future. *Digestion* [Internet]. 2022 [citado el 21 de agosto de 2023]; 103 (1): 62–68. Disponible en: <https://karger.com/dig/article/103/1/62/828134/The-Ideal-Helicobacter-pylori-Treatment-for-the>
21. Wani FA, Bashir G, Khan MA, Zargar SA, Rasool Z, Qadri Q. Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: A mutational

analysis from a tertiary care hospital in Kashmir, India. *Indian J Med Microbiol* [Internet]. 2018 [citado el 13 de mayo de 2022];36(2):265–72. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0255085720304977?via%3Dihub>

22. Suzuki S, Gotoda T, Kusano C, Ikehara H, Ichijima R, Ohyauchi M, et al. Seven-day vonoprazan and low-dose amoxicillin dual therapy as first-line *Helicobacter pylori* treatment: a multicentre randomised trial in Japan. *Gut* [Internet]. 2020 [citado el 13 de mayo de 2022];69(6):1019–26. Disponible en: <https://gut.bmj.com/content/gutjnl/69/6/1019.full.pdf>

23. Rokkas T, Gisbert JP, Malfertheiner P, Niv Y, Gasbarrini A, Leja M, et al. Comparative effectiveness of multiple different first-line treatment regimens for *Helicobacter pylori* infection: A network meta-analysis. *Gastroenterology* [Internet]. 2021 [citado el 13 de mayo de 2022];161(2):495–507.e4. Disponible en: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(21\)00632-6/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(21)00632-6/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F)

24. Yu L, Luo L, Long X, Liang X, Ji Y, Chen Q, et al. Susceptibility-guided therapy for *Helicobacter pylori* infection treatment failures. *Therap Adv Gastroenterol* [Internet]. 2019 [citado el 13 de mayo de 2022];12:1756284819874922. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1756284819874922>

25. Sánchez M, Ruiz M, Morales M. Microorganismos probióticos y salud. *Ars Pharm* [Internet]. 2015 [citado 22 de agosto de 2023] ; 56(1): 45-59. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2340-98942015000100007&lng=en&lnrm=iso&lng=en

26. Kim Y-I, Lee JY, Kim CG, Park B, Park JY, Choi IJ. Ten-day bismuth-containing quadruple therapy versus 7-day proton pump inhibitor-clarithromycin containing triple therapy as first-line empirical therapy for the *Helicobacter pylori* infection in Korea: a randomized open-label trial. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2021 [citado el 13 de mayo de 2022];21(1):95. Disponible en : <https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12876-021-01680-1>

27. Hu Y, Zhu Y, Lu N-H. Novel and effective therapeutic regimens for *Helicobacter pylori* in an era of increasing antibiotic resistance. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2017 [citado el 13 de mayo de 2022];7. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2017.00168/full>

28. Oliveira G, González-Molero I. Actualización de probióticos, prebióticos y simbióticos en nutrición clínica. *Endocrinol Nutr* [Internet]. 2016 [citado el 13 de mayo de 2022];63(9):482–94. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-actualizacion-probioticos-prebioticos-simbioticos-nutricion-S1575092216301139>

29. Losurdo G, Cubisino R, Barone M, Principi M, Leandro G, Ierardi E, et al. Probiotic monotherapy and *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review with pooled-data analysis. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2018 [citado el 13 de mayo de 2022]; 24(1):139–49. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29358890/>

30. Keikha M, Karbalaie M. Probiotics as the live microscopic fighters against *Helicobacter pylori* gastric

infections. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2021 [citado el 14 de mayo de 2022];21(1):388. Disponible en: <https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12876-021-01977-11>

31. Yu M, Zhang R, Ni P, Chen S, Duan G. Efficacy of *Lactobacillus*-supplemented triple therapy for *H. pylori* eradication: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* [Internet]. 2019 [citado el 14 de mayo de 2022];14(10):e0223309. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0223309>

32. Viazis N, Argyriou K, Kotzampassi K, Christodoulou DK, Apostolopoulos P, Georgopoulos SD, et al. A four-probiotics regimen combined with A standard *Helicobacter pylori*-eradication treatment reduces side effects and increases eradication rates. *Nutrients* [Internet]. 2022 [citado el 14 de mayo de 2022];14(3):632. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/3/632>

33. Moreno Márquez C, Fernández Álvarez P, Valdés Delgado T, Castro Laria L, Argüelles Arias F, Caunedo Álvarez Á, 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]. 2022 [citado el 14 de mayo de 2022];114(2):89–95. Disponible en: <https://www.reed.es/Articulo/Ficha.aspx?id=5983&list=0&idR=105&tp=1>

34. Dargenio C, Dargenio VN, Bizzoco F, Indrio F, Francavilla R, Cristofori F. *Limosilactobacillus reuteri* Strains as Adjuvants in the Management of *Helicobacter pylori* Infection. *Medicina (Kaunas)* [Internet]. 2021 [citado el 14 de mayo de 2022];57(7):733. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1648-9144/57/7/7333>

35. Chang Y-L, Tung Y-C, Tu Y-K, Yeh H-Z, Yang J-C, Hsu P-I, et al. Efficacy of second-line regimens for *Helicobacter pylori* eradication treatment: a systemic review and network meta-analysis. *BMJ Open Gastroenterol* [Internet]. 2020 [citado el 14 de mayo de 2022];7(1):e000472. Disponible en: <https://bmjopengastro.bmj.com/content/7/1/e000472.long>

36. Saxena A, Mukhopadhyay AK, Nandi SP. *Helicobacter pylori*: Perturbation and restoration of gut microbiome. *J Biosci* [Internet]. 2020 [citado el 14 de mayo de 2022]; ;45(1). Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12038-020-00078-7>

37. Ji W, Chen W-Q, Tian X. Efficacy of compound *Lactobacillus acidophilus* tablets combined with quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication and its correlation with pH value in the stomach: a study protocol of a randomised, assessor-blinded, single-centre study. *BMJ Open* [Internet]. 2018 [citado el 14 de mayo de 2022] ;8(10):e023131. Disponible en: <https://bmjopen.bmj.com/content/8/10/e023131>

38. Piscione M, Mazzone M, Di Marcantonio MC, Muraro R, Mincione G. Eradication of *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer: A Controversial Relationship. *Front Microbiol* [Internet]. 2021 [citado el 4 de Octubre de 2022]; 12:630852. Disponible: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2021.630852/full>