



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

El uso complementario de probióticos durante el tratamiento de *Helicobacter pylori*.

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2024

Autor: Susana Lajara Agulló

Modalidad: Revisión sistemática

Tutor/es: Lucrecia Acosta Soto

Co-tutor: Fernando Jorge Bornay Llinares

ÍNDICE

Contenido

ÍNDICE	1
RESUMEN	3
ABSTRACT	4
ABREVIATURAS	5
1. INTRODUCCIÓN	6
1.1. AGENTE INFECCIOSO	6
1.2. EPIDEMIOLOGÍA	7
1.3. CLÍNICA	8
1.3.1. Principales síntomas	8
1.3.2. Úlceras pépticas	8
1.3.3. Otras complicaciones	8
1.4. DIAGNÓSTICO	9
1.4.1. No invasivos	9
1.4.2. Invasivos	10
1.5. TRATAMIENTO	13
1.5.1. Primera línea de tratamiento	13
1.5.2. Segunda línea de tratamiento	13
1.5.3. Tercera línea de tratamiento	14
1.6. JUSTIFICACIÓN	15
2. OBJETIVOS	15
2.1. Objetivo principal	15
2.2. Objetivos específicos	15

2.2.1. Identificar los tratamientos con probióticos utilizados actualmente.....	15
2.2.2. Valorar el beneficio asociado al uso de probióticos.....	15
2.2.3. Conocer los efectos adversos relacionados con el tratamiento por probióticos.....	15
3. MATERIALES Y MÉTODOS	16
3.1. Diseño	16
3.2. Estrategia de búsqueda.....	16
3.3. Criterios de selección	16
3.4. Consideraciones éticas	16
4. RESULTADOS	17
4.1 Resultados de la búsqueda.....	17
4.2 Contenidos	18
4.2.1 Probióticos utilizados	18
4.2.2 Ensayo destacable	21
5. DISCUSIÓN.....	24
6. CONCLUSIONES.....	26
7. REFERENCIAS.....	27

RESUMEN

Introducción: *Helicobacter pylori* es un patógeno bien conocido que infecta aproximadamente a la mitad de la población mundial. Causa gastritis crónica, úlceras gastroduodenales y cáncer gástrico, y ha sido tratado con antibióticos e inhibidores de la bomba de protones (IBP). Sin embargo, el tratamiento con antibióticos altera la microbiota intestinal autóctona dando lugar a efectos secundarios. Por lo tanto, se han estudiado los efectos de la suplementación con probióticos en la terapia. Estudios recientes han demostrado que la suplementación con probióticos tiene perspectivas de aplicación prometedoras, puede restaurar el equilibrio de la microbiota y prevenir la disbiosis causada por los antibióticos.

Objetivo: El objetivo principal de este trabajo de fin de grado es realizar una revisión sistemática sobre la información científica existente del uso de probióticos de manera complementaria al tratamiento de *Helicobacter pylori*.

Métodos: Revisión sistemática de los artículos recuperados en la base de datos MEDLINE, Scopus y Embase

Resultados y discusión: De 446 artículos recuperados, tras la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 7 artículos que tratan el uso de probióticos durante el tratamiento de erradicación de *Helicobacter pylori*. Se ha demostrado que el uso de probióticos es beneficioso para prevenir la disbiosis provocada por los antibióticos y evitar la posible aparición de enfermedades gastrointestinales.

Conclusión: La suplementación con probióticos puede reducir el desequilibrio de la composición de la microbiota intestinal inducida por los antibióticos, en el tratamiento de la infección por *H. pylori*.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*; microbiota intestinal; probióticos.

ABSTRACT

Background: *Helicobacter pylori* is a well-known pathogen that infects approximately half of the world's population. She causes chronic gastritis, gastroduodenal ulcers, and gastric cancer, and has been treated with antibiotics and proton-pump inhibitors (PPIs). However, antibiotic treatment alters the indigenous gut microbiota to cause side effects. Therefore, the effects of probiotic supplementation on therapy have been studied. Recent studies have shown that probiotic supplementation has promising application prospects. It can restore the microbiota balance and prevent dysbacteriosis caused by antibiotics.

Objective: The main objective of this final degree project is to carry out a systematic review of the existing scientific information on the use of probiotics in a complementary way to the treatment of *Helicobacter pylori*.

Methods: Systematic review of the articles retrieved from the MEDLINE, Scopus and Embase databases.

Results: Of 446 articles retrieved, after applying the inclusion and exclusion criteria, 7 articles were selected that address the use of probiotics during *Helicobacter pylori* eradication treatment. The use of probiotics has been shown to be beneficial in preventing dysbiosis caused by antibiotics and avoiding the possible occurrence of gastrointestinal diseases.

Conclusion: Probiotic supplementation can reduce the antibiotic-induced imbalance of the gut microbiota composition, after *H. pylori* treatment.

Keywords: *Helicobacter pylori*; gut microbiota; probiotics.

ABREVIATURAS

- **ADD:** diarrea asociada a antibióticos
- **Ag:** antígeno
- **ARN:** Ácido ribonucleico
- **BSS:** Bristol Stool Scale
- **C°:** grados Celsius
- **CO₂:** dióxido de carbono
- **Cps:** cápsulas
- **ELISA:** Ensayo por Inmunoabsorción Ligado a Enzimas
- ***H. pylori:*** *Helicobacter pylori*
- **IBP:** inhibidor de la bomba de protones
- **ITT:** población con intención de tratar
- **MALT:** linfoma de tejido linfoide asociado a la mucosa
- **Mg:** miligramos
- **NH₃:** amoníaco
- **N₂:** nitrógeno molecular
- **O₂:** oxígeno molecular
- **PCR:** reacción en cadena de la polimerasa
- **PP:** análisis por protocolo
- **PRISMA:** Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis
- **Tto:** tratamiento

1. INTRODUCCIÓN

Helicobacter pylori es el agente de una de las infecciones bacterianas más extendidas a nivel mundial¹. La infección causa gastritis crónica y aumenta el riesgo de úlcera péptica, adenocarcinoma gástrico y linfoma de tejido linfoide asociado a la mucosa². El descubrimiento pionero de *H. pylori* por Marshall y Warren a principios de la década de 1980 inició, desde entonces, una ferviente investigación sobre el papel de *H. pylori* como patógeno humano².

1.1. AGENTE INFECCIOSO

Es una bacteria gramnegativa, flagelada, microaerófila, oxidasa y ureasa positivas, con morfología curvada en medios de cultivo o ligeramente espiral en la mucosa gástrica, aislada inicialmente en 1982 de pacientes con lesiones de gastritis o úlceras pépticas en Australia Occidental³.

H. pylori se clasificó originalmente en el género *Campylobacter*, pero la secuenciación del ARN, los perfiles de ácidos grasos celulares, los patrones de crecimiento y otras características taxonómicas indican que el microorganismo debe incluirse en el género *Helicobacter*³.

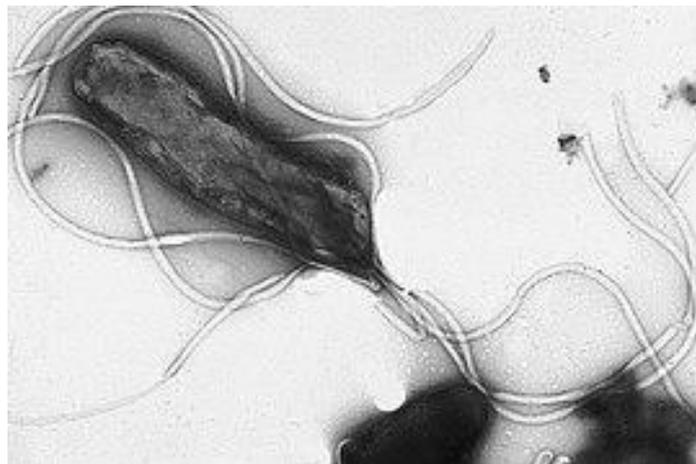


Figura 1. *Helicobacter pylori* visto al microscopio electrónico, mostrando numerosos flagelos sobre la superficie celular (Fuente: Yutaka Tsutsumi)⁴.

1.2. EPIDEMIOLOGÍA

Al igual que ocurre en otras enfermedades con elevado impacto es difícil establecer las cifras de prevalencia exactas. En los países en desarrollo la infección es muy frecuente, adquiriéndose en edades tempranas, posiblemente por vía fecal-oral⁵. En los países desarrollados, por el contrario, la prevalencia es inferior, siendo poco conocidos los mecanismos de transmisión. Sin embargo, la mayoría de los individuos infectados nunca presentarán manifestaciones clínicas⁶.

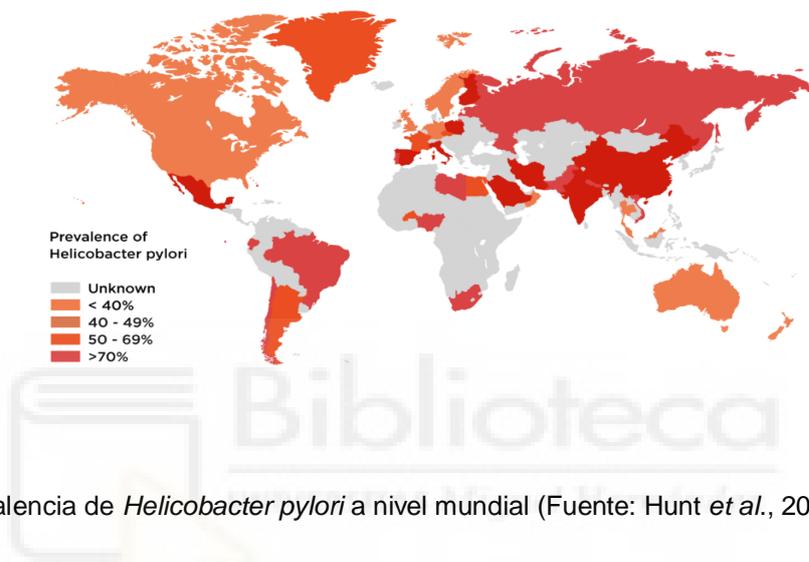


Figura 2: Prevalencia de *Helicobacter pylori* a nivel mundial (Fuente: Hunt *et al.*, 2021)⁷.

En las poblaciones del norte de Europa y América del Norte, alrededor de un tercio de los adultos están infectados, mientras que, en el sur y el este de Europa, América del Sur y Asia, la prevalencia de *H. pylori* suele ser superior al 50%⁸.

Varios estudios confirman que la prevalencia de *H. pylori* está disminuyendo en todo el mundo, especialmente en el mundo desarrollado y en los niños, pero que el nivel de infección es mayor en ciertas minorías étnicas y en los migrantes⁹.

Aunque la forma en que se transmite la infección aún no está clara, la transmisión interpersonal parece ser la ruta principal⁸. Sin embargo, ha habido algunos interesantes estudios sobre la presencia del organismo en los alimentos, el agua y la cavidad oral, y dado que la cavidad oral es el puerto de entrada y el primer componente del sistema gastrointestinal, se ha discutido como un posible reservorio de *H. pylori* y, en consecuencia, una posible vía de transmisión oral-oral¹⁰.

1.3. CLÍNICA

Aunque la mayoría de los individuos positivos para *H. pylori* permanecen asintomáticos, la infección predispone el desarrollo de varias patologías como úlcera péptica, adenocarcinoma gástrico y linfoma de tejido linfoide asociado a la mucosa¹¹.

1.3.1. Principales síntomas

Un síntoma común es tener dolor abdominal o sentir ardor con dolor. El dolor puede ser más intenso cuando el estómago está vacío y puede variar según cada persona, incluso estar ausente¹².

Otros síntomas incluyen; saciedad precoz o distensión abdominal y problemas para tomar tanto líquido como es usual. Hambre y sensación de tener el estómago vacío, usualmente de 1 a 3 horas después de comer. Nauseas leves que pueden reducirse vomitando, pérdida de apetito, pérdida involuntaria de peso, eructos, heces o vómitos con sangre¹².

1.3.2. Úlceras pépticas

Aproximadamente del 10% al 15% de las personas infectadas con *H. pylori* desarrollan úlcera péptica¹². La bacteria puede desencadenar úlceras ya que *H. pylori* ingresa a la pared mucosa del estómago y se adhiere al revestimiento del estómago o hace que se produzca más ácido estomacal, esto daña el revestimiento del estómago, causando úlceras en algunas personas¹². Las úlceras pequeñas pueden no causar ningún síntoma. Algunas úlceras pueden causar mucho sangrado.

1.3.3. Otras complicaciones

Además de úlceras, la bacteria *H. pylori* causa una inflamación crónica en el estómago (gastritis) y en la parte superior del intestino delgado (duodenitis).

En ocasiones, *H. pylori* puede causar cáncer de estómago, de hecho, en 1994 OMS la declaró un factor de riesgo, se asocia a un aumento de 3-6 veces el riesgo de presentar cáncer gástrico. Con menos frecuencia también se puede desarrollar linfoma gástrico tipo MALT que incluso puede remitir tras erradicar *H. pylori*¹².

1.4. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico preciso de la infección por *H. pylori* es obligatorio para confirmar la etiología y realizar un manejo eficaz de muchas enfermedades gastroduodenales^{13,14}. Actualmente, hay varios métodos de diagnóstico disponibles, y para la elección del método se debe tener en cuenta la condición clínica, la accesibilidad, la ventaja, la desventaja, así como la rentabilidad.

Los métodos de diagnóstico se dividen en métodos no invasivos e invasivos (basados en endoscopias).

1.4.1. No invasivos

Los métodos no invasivos incluyen la prueba de aliento de urea, la prueba de antígeno (Ag) de heces, la detección de anticuerpos específicos y la detección de ácidos nucleicos. Tanto la prueba del aliento como la prueba de antígeno de heces son las pruebas no invasivas más utilizadas¹⁴.

1.4.1.1. Test del aliento

La prueba del aliento detecta de manera indirecta la presencia de ureasa, enzima imprescindible para la supervivencia del microorganismo en la mucosa gástrica. Para ello se administra al paciente un comprimido de urea marcada con un isótopo no radioactivo en el carbono 13 (^{13}C). En presencia de la ureasa y por tanto también de *H. pylori* la urea se degrada en $^{13}\text{CO}_2$ y NH_3 . El $^{13}\text{CO}_2$ marcado se absorbe, pasa a la sangre y es eliminado en forma de aire espirado a través de los pulmones, donde puede ser detectado fácilmente con una muestra de aire. Se trata de una prueba de elevada sensibilidad y especificidad para diagnóstico y seguimiento¹⁵.

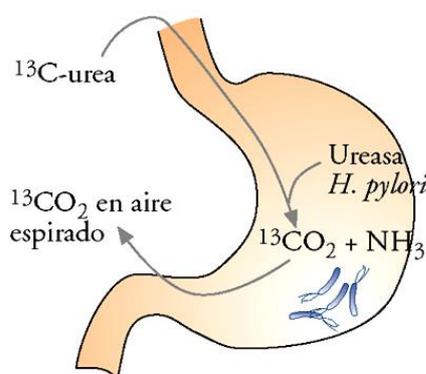


Figura 3: Proceso test del aliento (Fuente: Javier P. Gisbert, 2006)¹⁵.

1.4.1.2. Prueba de antígeno en heces

Esta técnica es útil para establecer el diagnóstico inicial, comprobar la eficacia del tratamiento y detectar la reaparición de la infección. Dentro de sus principales ventajas se encuentran no requerir de equipos costosos y la practicidad en la toma de muestra, muy recomendada en niños. La detección de *H. pylori* se hace por medio de anticuerpos monoclonales y policlonales. La prueba utiliza anticuerpos anti- *H. pylori* adsorbidos a través de los poros de una micro-placa con el fin de capturar los Ag de *H. pylori* presentes en una muestra de materia fecal diluida, luego otro anticuerpo marcado con peroxidasa y un sustrato son utilizados, formándose inmunocomplejos, posteriormente estos migran por acción capilar para finalmente efectuar la lectura del resultado por espectrofotometría. Actualmente hay dos pruebas disponibles en el mercado, el Ensayo por Inmunoadsorción Ligado a Enzimas (ELISA) y la inmunocromatografía, siendo más común esta última¹⁶.

1.4.1.3. Detección de anticuerpos específicos (serología)

Los métodos serológicos se basan en la detección de anticuerpos, tipo inmunoglobulina G, existentes frente a *H. pylori* en suero, saliva u orina. El principal inconveniente de esta técnica es que no permite diferenciar la infección activa de la exposición previa, reservándose para estudios epidemiológicos. Los anticuerpos se valoran cuantitativamente utilizando pruebas de ELISA o aglutinación en látex, y cualitativamente utilizando un kit de fijación del complemento. Su realización es menos costosa y sus resultados son de rápida reproducibilidad¹⁶.

1.4.1.4. Detección de ácidos nucleicos (métodos moleculares)

Los métodos moleculares permiten la detección de ADN del microorganismo, directamente de la biopsia gástrica, de heces o saliva. La mayoría de estos métodos se basan en la PCR convencional o la PCR a tiempo real, la cual ha demostrado mayor sensibilidad frente a la PCR convencional. Estas pruebas van ganando confiabilidad, ya que permiten detectar la bacteria de un modo más rápido y sensible, e igualmente cumplir otros propósitos, como

la detección de resistencia a antibióticos y determinantes de virulencia, así como la cuantificación bacteriana¹⁶.

1.4.2. Invasivos

Los métodos invasivos incluyen: cultivo, histología, prueba rápida de ureasa y métodos moleculares.

1.4.2.1. Cultivo

En el cultivo se utiliza una muestra obtenida a partir de la endoscopia, generalmente biopsia del antro gástrico donde se encuentra el microorganismo en mayor proporción. Para poder realizar un cultivo de *H. pylori* se necesita reunir varias condiciones como una temperatura de incubación de 35-37°C, humedad relativa del 95%, 5-10% de O₂, 5-10% de CO₂, 80-90% de N₂ y deben de pasar 10 días de incubación para poder considerar un cultivo como negativo. Se trata de un método tedioso pero muy específico que nos permite poder realizar un antibiograma permitiendo determinar los patrones “*in vitro*” de resistencia y sensibilidad a los antimicrobianos y elegir los adecuados en la planificación del tratamiento de segunda línea para un paciente después del fracaso de la erradicación¹⁷.

1.4.2.2. Estudio histológico

El estudio histológico es una de las pruebas de mayor utilidad y fácil de realizar. La histología se realiza de forma rutinaria en biopsias gástricas, lo que también permite la descripción y clasificación de las lesiones inflamatorias de la mucosa gástrica asociadas con *H. pylori*¹⁷. Sus resultados dependen de la calidad, el número de biopsias obtenidas en mucosa y la distribución de *H. pylori*. Junto a lo anterior, la necesidad de personal entrenado en endoscopia digestiva y los costos de ejecución de la prueba son sus principales limitaciones. La distribución de *H. pylori* en un mismo individuo y a nivel gástrico puede variar debido a su capacidad de migrar dentro del estómago y adaptarse a cambios bioquímicos, influenciada por numerosos factores, entre ellos el uso de medicamentos moduladores de la bioquímica gástrica, principalmente los IBP

(inhibidores de bomba de protones), por lo cual se recomienda discontinuarlos dos semanas antes de realizar endoscopia¹⁶.

1.4.2.3. Prueba de la ureasa

Por último, el test de la ureasa donde detectamos la presencia de esta que descompone la urea en CO_2 y NH_3 , generando un pH básico, introduciendo la biopsia en un medio con urea y un indicador de pH. Si la biopsia está infectada con *H. pylori* se produce un cambio de coloración. Se trata de una prueba menos sensible pero específica y puede ser hecho por el propio gastroenterólogo, principalmente cuando se encuentra una úlcera duodenal en la endoscopia¹⁷. La prueba tiene sensibilidad del 85 a 95% y especificidad del 95 al 100%. Su sensibilidad hace que sea conveniente la aplicación de otras pruebas para poder completar el diagnóstico de *H. pylori*, y habitualmente se recomienda junto al examen histopatológico debido a su disponibilidad¹⁶.

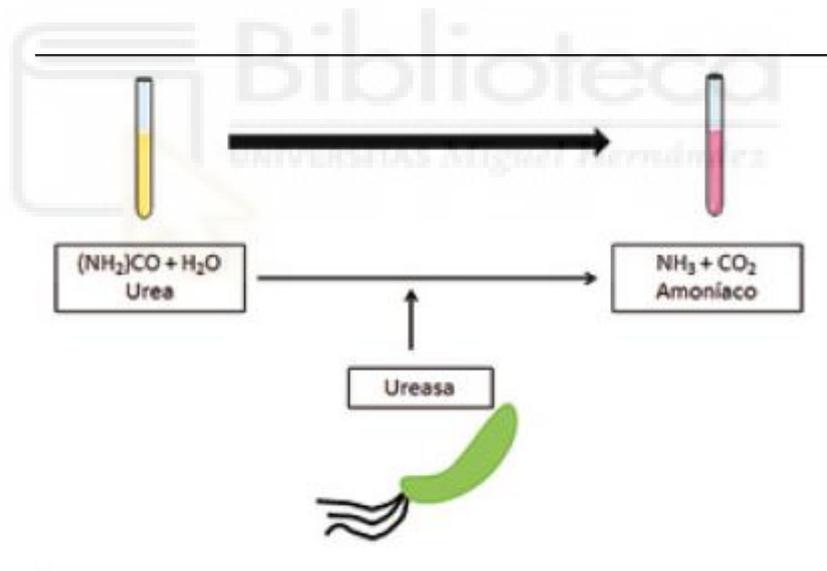


Figura 4: Principio de la prueba rápida de ureasa (Fuente: Juan Sebastián Frías, 2017)¹⁶

Las contribuciones características de cada método para el abordaje diagnóstico y terapéutico de infección por *H. pylori* seguirán siendo de importancia, y corresponde al clínico tomar la decisión del método o métodos a realizar de acuerdo al contexto específico en que se vaya a evaluar la presencia de *H. pylori*¹⁶.

1.5. TRATAMIENTO

Los tratamientos para la erradicación de *Helicobacter pylori* se realizan principalmente para mejorar la inflamación de la mucosa gástrica, promover la curación de las úlceras y reducir la incidencia del cáncer gástrico.

Actualmente se utilizan varios regímenes de tratamiento en todo el mundo, y el tratamiento estándar varía según la región y el país.

Una terapia triple estándar que consiste en un IBP y dos antibióticos (claritromicina y amoxicilina/metronidazol) se utiliza ampliamente como régimen de primera línea para el tratamiento de la infección, pero el aumento de la resistencia de *H. pylori* a la claritromicina y el metronidazol ha reducido significativamente la tasa de erradicación utilizando esta terapia¹⁸.

En el momento actual, en España, no se recomienda la terapia triple clásica de IBP + claritromicina + amoxicilina cuando las tasas locales de resistencia a claritromicina son > 15 %¹⁹.

Los últimos estudios al respecto cifran dichas tasas de resistencia en España en torno al 14-18 %, tasas de las más altas de la Unión Europea. Si las tasas de resistencia superan el 15% como primera y segunda línea de tratamiento se recomiendan las combinaciones cuádruples de fármacos, durante 10-14 días y el IBP pautado a dosis estándar, siendo de primera elección el omeprazol¹⁹.

1.5.1. Primera línea de tratamiento

La pauta de primera línea de tratamiento con 4 fármacos es IBP/12h + claritromicina 500 mg/12h + amoxicilina 1 g/12h + metronidazol 500 mg/12h. En pacientes con alergia a penicilina, se indica de primera línea una pauta cuádruple con bismuto: IBP/12h + bismuto 120 mg/6h o 240 mg/12h + tetraciclina (doxiciclina) 100 mg/12h + metronidazol 500 mg/8h¹⁹.

1.5.2. Segunda línea de tratamiento

Si existe fracaso de un primer tratamiento que incluya claritromicina, se recomienda una pauta con levofloxacino: IBP/12h + amoxicilina 1 g/12h + levofloxacino 500 mg/24h + bismuto 240 mg/12h. Otras alternativas serían: IBP/12h + bismuto 120 mg/6h (o 240 mg/12h) + tetraciclina (doxiciclina 100 mg/12h) + metronidazol 500 mg/8h, o bien, IBP/12h + Pylera® 3 cps/6h¹⁹.

Entre las recomendaciones de tratamiento de rescate en pacientes con alergia a penicilina se sugiere emplear una terapia triple con IBP + levofloxacino + claritromicina. Como se indica anteriormente, existe una nueva formulación con todos los antibióticos incluidos en una única cápsula, Pylera®, que contiene bismuto, tetraciclina y metronidazol. Sin embargo, se debe tener en cuenta su mayor coste económico, y también debemos considerar que por su más reciente comercialización se desconoce si influirá en la aparición de efectos adversos¹⁹.

1.5.3. Tercera línea de tratamiento

Como 3ª línea de tratamiento se recomienda realizar una de las alternativas de 2º línea de tratamiento no utilizada¹⁹.

Pautas de tratamiento erradicador de <i>Helicobacter pylori</i>		
Primera línea de tratamiento	IBP/12h + claritromicina 500 mg/12h+ amoxicilina 1 g/12h + metronidazol 500 mg/12h	14 días
Primera línea en alergia a penicilina	IBP/12h+bismuto 120 mg/6h o 240 mg/12h +tetraciclina (doxiciclina) 100 mg/12h +metronidazol 500 mg/8h	10 o 14 días
Segunda línea	IBP/12h + bismuto 240 mg/12h + amoxicilina 1 g/12h + levofloxacino 500 mg/24h	10 o 14 días
	IBP/12h + bismuto 120 mg/6h (o 240 mg/12h)+ tetraciclina (doxiciclina) 100 mg/12h) + metronidazol 500 mg /8h	10 o 14 días
	IBP/12h + Pylera® 3 cps/6h x 10 días.	10 días
Segunda línea en alergia a penicilina	Tras el fracaso de un primer tratamiento cuádruple con bismuto IBP/12h + levofloxacino 500 mg/24h + claritromicina 500 mg/12h	10 o 14 días
Tercera línea	Realizar una de las alternativas de segunda línea de tratamiento no utilizada.	

Tabla 1: Pauta de tratamiento erradicador de *H. pylori* con tasas elevadas de resistencia (Fuente: Vicent et al., 2020)¹⁹.

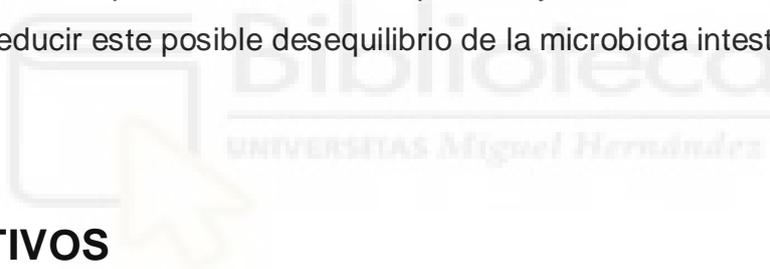
Es evidente la dificultad del cumplimiento correcto de un tratamiento durante 10-14 días consecutivos. El control de la erradicación de *H. pylori* se recomienda al menos 4 semanas después del final del tratamiento de erradicación o al menos 2 semanas después del tratamiento antisecretor para obtener resultados de alta sensibilidad¹⁷.

1.6. JUSTIFICACIÓN

Hay varios problemas asociados con el tratamiento de erradicación de *H. pylori*. Uno de ellos es que los IBP se encargan de disminuir la cantidad de ácido que se produce en el estómago, mientras que los antibióticos impiden el crecimiento de las bacterias. Esta combinación es favorable para la erradicación de *H. pylori* pero, a su vez, también puede provocar una disbiosis de la microbiota intestinal²⁰.

Un desequilibrio en la microbiota intestinal puede tener implicaciones de gran alcance para la salud de algunas personas. Los indicadores de disbiosis intestinal pueden variar en intensidad desde problemas digestivos menores hasta graves y pueden incluir hinchazón, gases, malestar abdominal, diarrea o estreñimiento e intolerancia a determinados alimentos.

Por esta razón, la revisión sistemática que presentamos pretende valorar los beneficios de los probióticos como terapia coadyuvante del tratamiento de *H. pylori*, para reducir este posible desequilibrio de la microbiota intestinal.



2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo principal

El objetivo principal de este trabajo de fin de grado es realizar una revisión sistemática sobre la información científica existente de las terapias que utilizan preparados probióticos para el tratamiento de *Helicobacter pylori*.

2.2. Objetivos específicos

2.2.1. Identificar los tratamientos con probióticos utilizados actualmente.

2.2.2. Valorar el beneficio asociado al uso de probióticos.

2.2.3. Conocer los efectos adversos relacionados con el tratamiento por probióticos.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Diseño

Se ha realizado una revisión sistemática PRISMA acerca de la información científica existente sobre el tratamiento de la bacteria *H. pylori*, así como el impacto del uso de probióticos sobre la microbiota intestinal al someterse a dicho tratamiento.

3.2. Estrategia de búsqueda

Tras la identificación del tema de estudio, se realizó la búsqueda bibliográfica a través de la base de datos de MEDLINE (a través del buscador PubMed). Además, también hemos utilizado otras bases de datos, Scopus y Embase.

Para la realización de la búsqueda, se determinaron las palabras clave para la correcta búsqueda, en este caso, la ecuación booleana ha sido la siguiente: "*Helicobacter pylori*/probiotics/gut microbiota".

3.3. Criterios de selección

Con el fin de realizar una correcta selección de la información para esta revisión sistemática se han utilizado una serie de criterios de inclusión y exclusión: se ha aplicado el filtro de "humans" ya que únicamente nos interesan estudios en humanos, quedando excluidos los que no son en humanos. También se han excluido los artículos en idioma distinto al castellano e inglés.

Una vez tuvimos el resultado de la búsqueda con los filtros, se realizó una selección de artículos por título y resumen, descartando aquellos que no estaban relacionados con el tema de estudio.

3.4. Consideraciones éticas

Este TFG ha sido aprobado por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández de Elche (UMH) con el código: TFG.GFA.LAS.SLA.240418.

4. RESULTADOS

4.1 Resultados de la búsqueda

Tras realizar la búsqueda con el descriptor y calificador “*Helicobacter pylori*, probiotics, gut microbiota”, se encontraron 122 resultados en la base de datos MEDLINE a través del buscador Pubmed, 128 resultados en Embase y 196 resultados en Scopus. Una vez realizado el cribado con los criterios de inclusión y exclusión, se obtuvieron 212 artículos de los que, tras la lectura del título, resumen y texto completo, se obtuvieron 7 artículos para la realización de esta revisión sistemática.

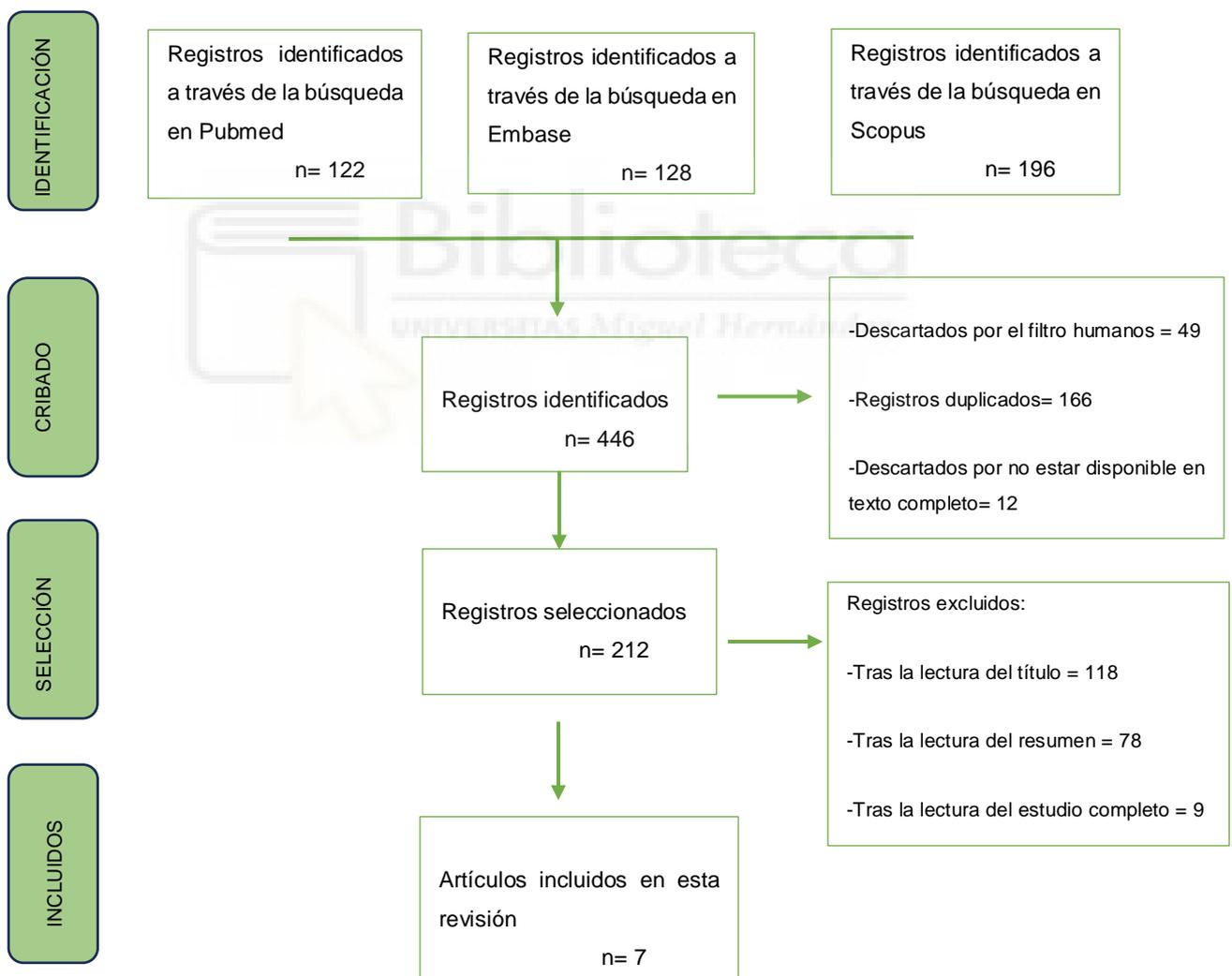


Figura 5: Diagrama de flujo de proceso de selección para la revisión sistemática (Fuente: Elaboración propia).

4.2 Contenidos

Varios de los artículos seleccionados son ensayos clínicos que investigan el efecto de la erradicación de *H. pylori* y la aparición de efectos adversos con terapia de suplementación con probióticos en la microbiota intestinal.

Estudio	País	Pacientes (Nº)	Días de tto	Tipo de terapia	Probióticos utilizados
Oh <i>et al.</i> , 2016 ²¹ .	China	23	14 días de tto antibiótico + probióticos/placebo	TRIPLE SIN BISMUTO	<i>Enterococcus faecium</i> <i>Bacillus subtilis</i>
Chen <i>et al.</i> , 2018 ²² .	China	70	14 días de tto + probióticos/placebo	TRIPLE CON BISMUTO	<i>Clostridium butyricum</i>
Tang, Bo <i>et al.</i> , 2021 ²³ .	China	162	4 semanas de probióticos/placebo	CUÁDRUPLE CON BISMUTO	<i>Enterococcus faecium</i> <i>Bacillus subtilis</i>
Chen MJ <i>et al.</i> , 2021 ²⁴ .	Taiwán	40	4 semanas dos veces al día probiótico/placebo	SIN TERAPIA	<i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Lactobacillus rhamnosus</i>
Guillemard, Eric <i>et al.</i> , 2021 ²⁵ .	Alemania	136	14 días de tto + 28 días de probióticos/placebo	TRIPLE SIN BISMUTO	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> (<i>L. paracasei</i>)
Dore, Maria Pina <i>et al.</i> , 2022 ²⁶ .	Italia	46	10 días de tto + 27 días de probióticos/placebo	CUÁDRUPLE CON BISMUTO	<i>Lactobacillus reuteri</i>
He <i>et al.</i> , 2022 ²⁷ .	China	276	14 días de tto + 28 días de probióticos/placebo	CUÁDRUPLE CON BISMUTO	<i>Bifidobacterium</i> <i>Tetravaccine</i>

Tabla 2: Ensayos clínicos seleccionados para la revisión sistemática (Fuente: Elaboración propia).

4.2.1. Probióticos utilizados

Los probióticos utilizados en los ensayos seleccionados han mostrado una variedad de resultados:

- *Enterococcus faecium* y *Bacillus subtilis*

Tras la alteración de la microbiota, debido a la terapia de erradicación de *H. pylori*, esta puede verse perturbada transitoriamente, y los patógenos pueden tener la oportunidad de crecer a altos niveles o aumentar la susceptibilidad a las infecciones.

La terapia de erradicación de *H. pylori* dio lugar al enriquecimiento de algunos taxones de bacterias perjudiciales como *Shigella*, *Klebsiella* y *Streptococcus*. Mientras que la suplementación con dichos probióticos podría reducir rápidamente estos niveles de taxones y aumentar los taxones de *Bacillus* y *Lactobacillales*²³.

Firmicutes, *Bacteroides* y Proteobacterias, fueron predominantes en la microbiota intestinal de todos los sujetos infectados. Después del tratamiento, se redujeron las abundancias relativas de *Firmicutes*, mientras que las de Proteobacterias aumentaron en ambos grupos.

Sin embargo, las proporciones cambiadas de la microbiota intestinal en el grupo de antibióticos fueron más altas que las del grupo de probióticos. Los sujetos experimentaron algún síntoma adverso: síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor epigástrico, hinchazón, diarrea y sabor a distorsión), erupción cutánea, dolor de cabeza/mareos y sensación de irritación.

Además, el aumento de los niveles de bacterias resistentes a los antibióticos fue mayor en el grupo de antibióticos que en el de los probióticos. La tasa de erradicación fue del 100% en el grupo de probióticos en comparación con el 90% en el grupo de antibióticos, lo que no fue estadísticamente significativo debido al pequeño tamaño de la muestra²¹.

- *Clostridium butyricum*

Varias bacterias perjudiciales aumentaron después de la terapia de erradicación. La suplementación con *C. butyricum* podría aliviar los síntomas gastrointestinales al inducir alteraciones en la microbiota intestinal y las respuestas inmunitarias del huésped²².

En el ensayo no se observaron diferencias significativas en las tasas de erradicación, las cuales fueron del 88,6 % en el grupo A (recibieron placebo) y 85,7 % en el grupo B (recibieron probióticos) según el análisis de ITT (población con intención de tratar) y según el análisis de PP (por protocolo), las eficiencias fueron del 96,9 % y del 96,8 %, respectivamente.

Mientras que, los sujetos que recibieron probióticos mostraron una mejora en los síntomas adicionales, en particular la función defecatoria, así como con un aumento de la proporción de bacterias beneficiosas²². Esto se demostró mediante una mejora en las puntuaciones de BSS (Bristol Stool Scale) después del tratamiento, lo que indica un aumento en la frecuencia de las heces y una mejora en la consistencia de las mismas.

- *Lactobacillus* spp.

En pacientes bajo tratamiento con *H. pylori*, el consumo de una leche fermentada de múltiples cepas, entre ellas *Lacticaseibacillus paracasei* (nombre actual de *Lactobacillus* spp.) puede inducir una recuperación más rápida y modesta pero significativa de la composición de la microbiota y limitar el aumento de bacterias potencialmente patógenas, además reduce la aparición de (AAD) y diarrea asociada a *Clostridioides difficile* (CDAD)²⁵.

En el inicio, la microbiota intestinal de los pacientes con *H. pylori* estaba dominada por filos Gram-positivos, *Firmicutes* (71%), *Actinobacteria* (18%), seguidos por *Bacteroides* (7%). Los géneros con abundancia agotada después del tratamiento incluyeron miembros de *Actinobacteria* (*Bifidobacterium*, *Collinsella*, *Slackia*), mientras que *Eggerthella*, *Bacteroides* y algunos miembros de *Enterobacteriaceae* (*Escherichia-Shigella*, *Klebsiella*) se enriquecieron. Los géneros bacterianos cuya respuesta difirió entre la prueba (probióticos) y el control (placebo) después del tratamiento con *H. pylori* incluyeron *Slackia*, *Desulfovibrio* que se enriquecieron en la prueba, mientras que *Fusobacterium*, *Coprobacter* y *Escherichia-Shigella* se enriquecieron en control²⁵.

Los efectos adversos provocados por la terapia triple fueron: aparición de diarrea asociada a antibióticos (AAD), dolor abdominal, hinchazón, náuseas o vómitos.

Un estudio “*in vitro*” mostró que las cepas de *L. casei*, *L. paracasei* y *L. acidophilus* tienen actividades bacteriostáticas y bactericidas contra *H. pylori*²⁸. Se consideró que los probióticos redujeron la carga bacteriana y con ella la inflamación gástrica. El presente estudio observó que, aunque los probióticos fueron más efectivos que el placebo en la reducción de la carga bacteriana de *H. pylori*, el efecto beneficioso desapareció como una semana después del cese de los probióticos. La tasa de erradicación de los probióticos por sí solos varía del 0 % al 10%. Por lo tanto, no se recomiendan los probióticos solos para la erradicación de *H. pylori*. Sin embargo, la suplementación de probióticos a la triple terapia o a la terapia cuádruple de bismuto puede ser una buena opción

²⁴.

- *Bifidobacterium Tetravaccine*

Se compone de cuatro cepas, incluyendo *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Enterococcus faecalis*, y *Bacillus cereus*. Estos probióticos se han aplicado ampliamente para modular la disbiosis intestinal en pacientes con diarrea, estreñimiento y dispepsia.

Al aplicar *Bifidobacterium Tetravaccine* durante el tratamiento de *H. pylori* se observa una menor incidencia de eventos adversos gastrointestinales en comparación con el tratamiento aplicado sin este (23,6% frente al 37,7%). Además, la reducción de los *Bacteroides* intestinales causado por los medicamentos para la erradicación se neutralizó. Sin embargo, no hubo ninguna diferencia significativa en la tasa de erradicación²⁷.

Se ha visto que un aumento de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* se ha asociado con la erradicación de *H. pylori* después de una terapia cuádruple que contiene bismuto²⁵. *Lactobacillus* mostró la tasa de erradicación más alta en comparación con otros géneros, especialmente cuando se combina con el régimen cuádruple de bismuto²⁵.

4.2.2 Ensayo destacable

Entre los ensayos seleccionados destacamos el siguiente debido a tratarse del más actual, utilizar un mayor número de pacientes y centrarse más en el microbioma gastrointestinal que el resto de estudios²⁷.

Este fue un ensayo multicéntrico, doble ciego y aleatorizado realizado en China con un total de 276 pacientes adultos (18-65 años) positivos para *H. pylori* sin tratamiento fueron asignados al azar para recibir terapia cuádruple de 14 días que contiene bismuto (esomeprazol, bismuto, amoxicilina, furazolidona) combinada con probióticos (*Bifidobacterium Tetravenous* viable Bacteria Tablets) (n=140) o placebo (n=136) durante 28 días.

Se recogieron muestras de saliva, mucosa gástrica y heces antes y después de la terapia.

Los pacientes con cualquiera de los siguientes criterios fueron excluidos del estudio: diagnosticados con cáncer gástrico, enfermedades de úlceras pépticas, esofagitis, antecedentes de gastrectomía, terapia de erradicación

previa para *H. pylori*, alergia a cualquiera de los medicamentos, enfermedades concurrentes graves, mujeres embarazadas o lactantes, uso de antibióticos o probióticos en las 4 semanas anteriores, abuso de alcohol o adicción a las drogas, y pacientes que no pudieron dar su consentimiento informado.

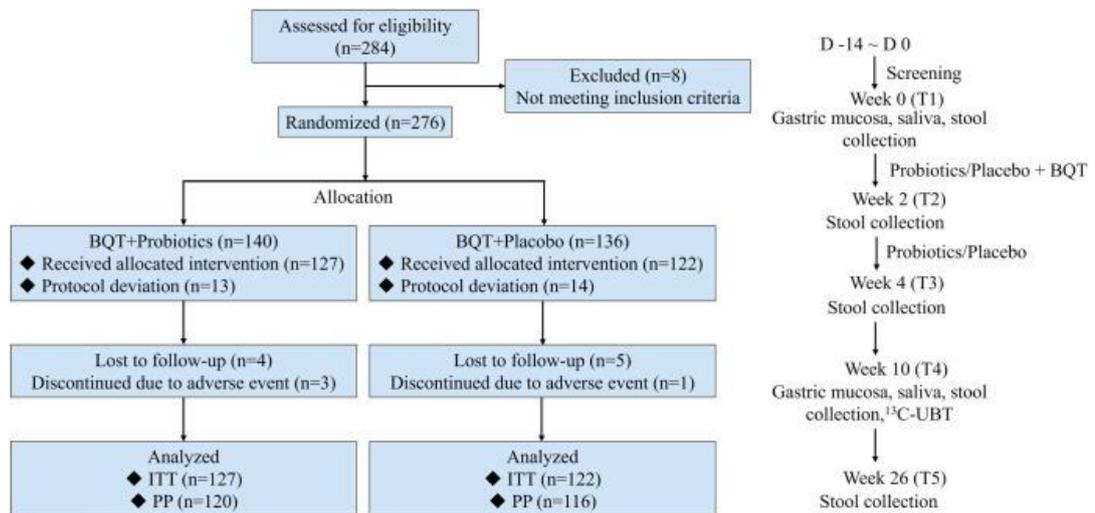


Figura 6: Diagrama de flujo que muestra el diseño del estudio. (Fuente: He *et al.*, 2022)²⁷

La incidencia general de eventos adversos gastrointestinales (vómitos, hinchazón, diarrea) fue menor en el grupo de probióticos en comparación con el grupo de placebo (23,6 % frente al 37,7 %, $p=0,016$), además la tasa de náuseas del Grupo B (placebo) fue mayor que la del Grupo A (probióticos) (24,59 % frente al 13,39 %, $p=0,024$).

Sin embargo, no hubo una diferencia significativa en la tasa de erradicación, ya que el análisis de ITT demostró que las tasas de erradicación fueron del 86,6 % para el Grupo A y del 87,7 % para el Grupo B ($p=0,797$). El análisis de PP indicó que los resultados de la erradicación fueron del 91,7 % para el Grupo A y del 92,2 % para el Grupo B ($p=0,871$).

Se encontraron perturbaciones dramáticas de la microbiota intestinal inmediatamente después de la erradicación, con el predominio de Proteobacterias en reemplazo de *Firmicutes* y *Bacteroides* comensales, y restauradas gradualmente después de dos semanas. El número de bacterias probióticas *Bacteroides*, *Faecalibacterium* y *Akkermansia* aumentó significativamente después del tratamiento probiótico, mientras que la riqueza

de *Streptococcus* patógeno se redujo. La microbiota gástrica se reconstituyó completamente con *H. pylori* agotado y otros taxones florecieron.

Cabe destacar que los pacientes tratados con probióticos mostraron fluctuaciones menores de la microbiota gástrica en comparación con los que recibieron placebo.

También se observaron cambios en la microbiota salival después de la erradicación de *H. pylori*, ilustrados por el crecimiento excesivo de *Neisseria* y el agotamiento de *Streptococcus*. La expansión de algunos géneros patógenos, incluyendo *Porphyromonas*, *Leptotrichia*, en la boca fue suprimida por los probióticos.

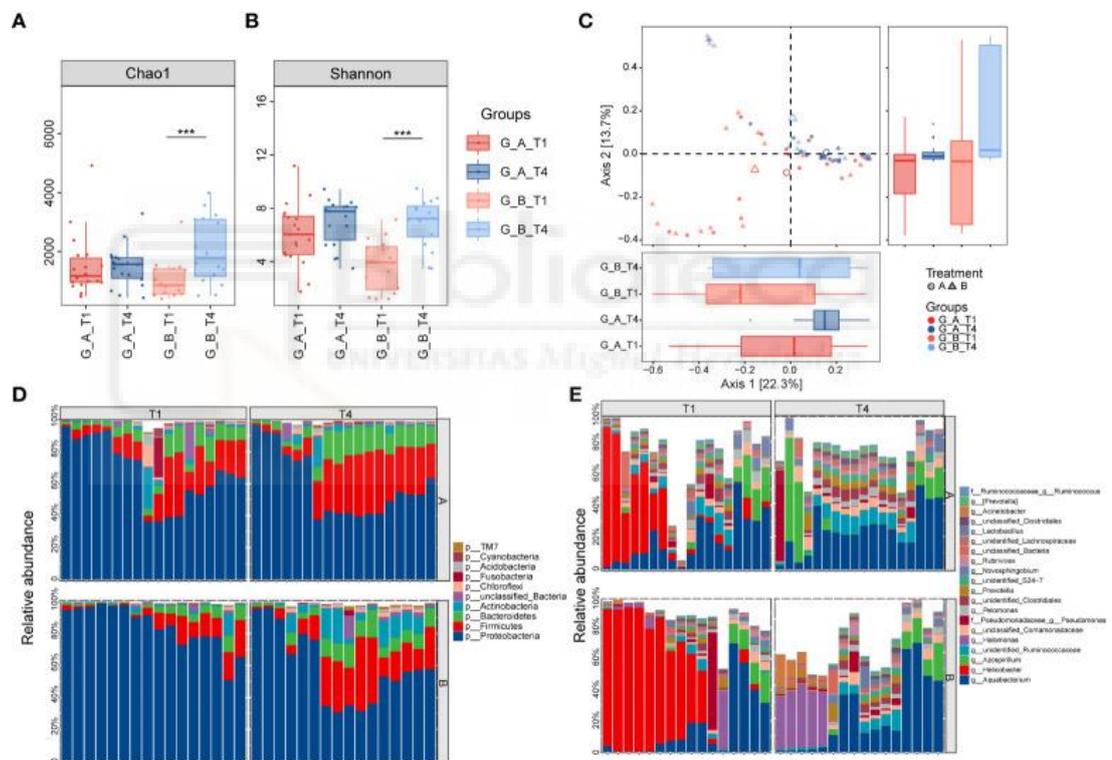


Figura 7: Cambios de la diversidad y composición microbiana gástrica después de la erradicación de *H. pylori*. (Fuente: He *et al.*, 2022)²⁷.

Hubo cambios dramáticos en la microbiota intestinal inmediatamente después de la erradicación de *H. pylori*, que se restauraron rápidamente después de 8 semanas. Estas perturbaciones fueron parcialmente contrarrestadas por los probióticos. Mientras tanto, también se observaron alteraciones de la microbiota oral y gástrica. Los probióticos mitigaron las

fluctuaciones de la microbiota gástrica y promovieron el enriquecimiento de las bacterias beneficiosas en la boca.

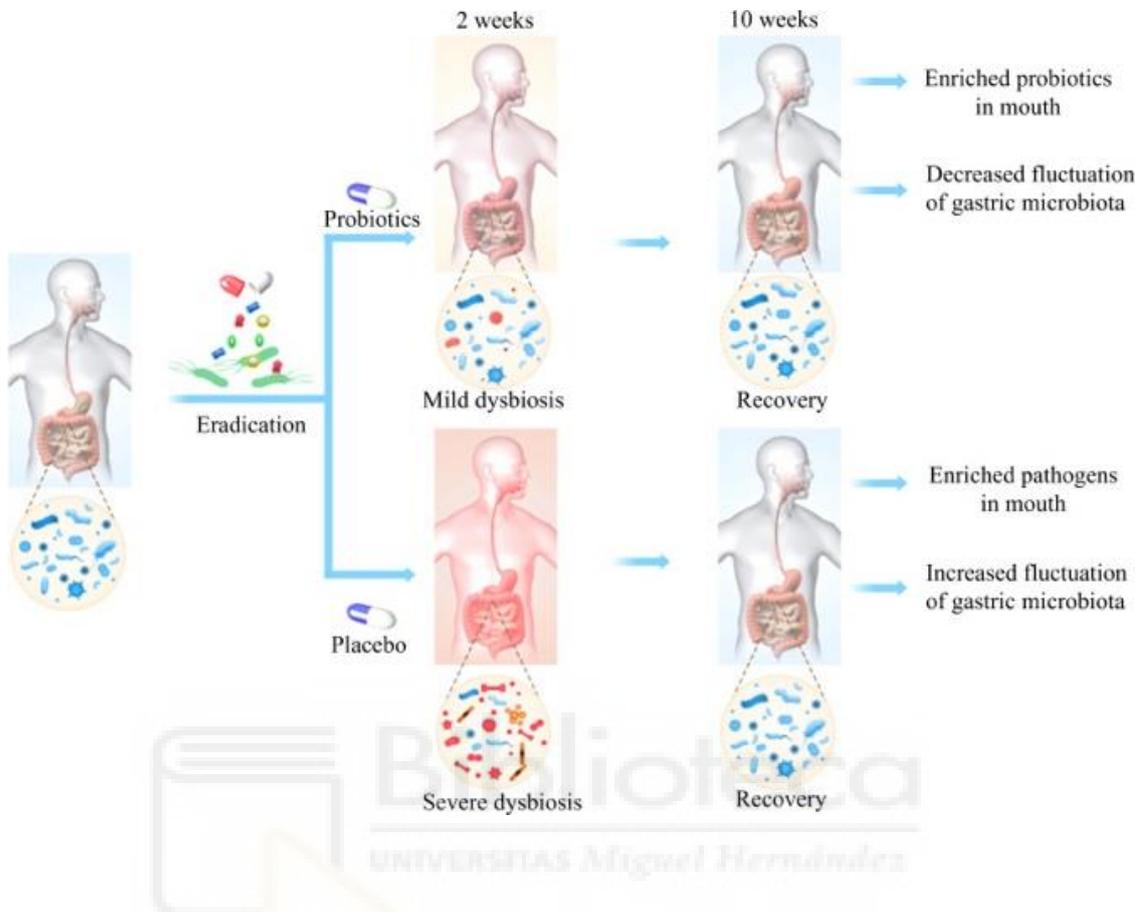


Figura 8: Cambios en la microbiota intestinal inmediatamente después de la erradicación de la *H. pylori*. (Fuente: He *et al.*, 2022)²⁷.

5. DISCUSIÓN

El cuerpo humano está poblado por millones de microorganismos a lo largo de su superficie y en las cavidades conectadas al exterior. Los colonizadores microbianos del intestino (microbiota) son una parte funcional y no prescindible del organismo humano: proporcionan genes (microbioma) y funciones adicionales a los recursos de nuestra especie y participan en múltiples procesos fisiológicos (desarrollo somático, nutrición, inmunidad, etc.)²⁹.

Los antibióticos ejercen efectos negativos en la composición y las funciones de la microbiota intestinal. Los efectos adversos producidos por el tratamiento de erradicación de *Helicobacter pylori* se ha evaluado con frecuencia en los últimos años. Generar y mantener la diversidad en la microbiota es un

nuevo objetivo clínico para la promoción de la salud y la prevención de enfermedades.

La disbiosis inducida por antibióticos es un factor importante para la aparición de distintos problemas gastrointestinales. Esta consiste en la pérdida de riqueza de especies en la microbiota intestinal y desviación del entorno microbiano ancestral. Además, puede ser la responsable de la interrupción del tratamiento y la inducción de la resistencia a los antibióticos³⁰.

Los probióticos son microorganismos vivos como bacterias y levaduras que al consumirlos proporcionan beneficios para la salud. El impacto de los probióticos no reside en su capacidad para injertar en la microbiota, sino más bien en compartir genes y metabolitos, apoyar la microbiota desafiada e influir directamente en las células epiteliales e inmunitarias³¹. Estos pueden inducir mecanismos antiinflamatorios y antioxidantes que pueden mejorar la microbiota intestinal, contribuyendo al beneficio de la salud. Estas bacterias son productoras de ácido láctico y constituyen una parte importante de la microbiota intestinal normal en animales y seres humanos. Protegen la capa mucosa mediante la secreción de inmunoglobulina A y estabilizan la microbiota intestinal al inhibir los patógenos.

La infección por *H. pylori* se caracteriza por el dominio de *Firmicutes* y *Bacteroides* mientras que, tras la terapia para su erradicación puede conducir a una disbiosis a corto plazo de la microbiota intestinal que se caracteriza por un aumento de Proteobacterias y al mismo tiempo del agotamiento de las bacterias anaeróbicas obligatorias de las clases *Bacteroidia* y *Clostridia*³². La suplementación con probióticos como *Enterococcus faecium* y *Bacillus subtilis* podría ayudar a construir un perfil beneficioso de la microbiota intestinal después de la terapia de erradicación²³.

Los probióticos han demostrado ser beneficiosos ya que consiguen repoblar la microbiota además de ser productores de ácido láctico, contrarrestando el efecto de los IBP. Los géneros más utilizados son *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* combinados con la terapia cuádruple con bismuto ya que además de evitar problemas gastrointestinales hay algunos estudios que han demostrado que también pueden ayudar a la tasa de erradicación de *Helicobacter pylori*^{25,27}. Son capaces de disminuir la incidencia de efectos

gastrointestinales como la aparición de diarrea asociada a antibióticos (AAD), dolor abdominal, hinchazón, náuseas o vómitos. También reducen la carga bacteriana de *H. pylori* favoreciendo así su erradicación y disminuyendo además la inflamación gástrica. Es importante combinarlos con terapia antibiótica ya que por ellos mismos no son capaces de erradicar por completo al agente²⁴, y elegimos la terapia cuádruple con bismuto ya que la terapia triple estándar no es efectiva en determinadas poblaciones por el aumento de la resistencia de *H. pylori* a la claritromicina y el metronidazol, que ha reducido significativamente la tasa de erradicación¹⁸.

En definitiva, la suplementación con probióticos parece desempeñar un papel positivo en la restauración de la microbiota intestinal durante la terapia de erradicación de *H. pylori*. Podrían mantener el equilibrio de la microbiota intestinal y reducir los efectos adversos gastrointestinales de los antibióticos.

6. CONCLUSIONES

Tras la realización de esta revisión sistemática se han podido establecer, de acuerdo con los objetivos fijados, las siguientes conclusiones:

Hemos visto distintas especies utilizadas en los ensayos seleccionados para valorar el beneficio del uso de probióticos como coadyuvante de la terapia de erradicación de *Helicobacter pylori*, los cuales son *Enterococcus faecium*, *Bacillus subtilis*, *Clostridium butyricum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bidobacterium Tetravaccine* y *Lactobacillus reuteri*

1. Los géneros *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* son los más utilizados ya que además de evitar problemas gastrointestinales han demostrado que también pueden ayudar a la tasa de erradicación de *Helicobacter pylori*.
2. Al complementar la terapia de erradicación de *H. pylori* con el uso de probióticos se puede mantener el equilibrio de la microbiota intestinal y reducir los efectos adversos gastrointestinales.
3. La sintomatología mejora en los siguientes síntomas: disminuir la incidencia de efectos gastrointestinales como la aparición de diarrea asociada a antibióticos (AAD), dolor abdominal, hinchazón, náuseas o vómitos.

7. REFERENCIAS

1. Camilo V, Sugiyama T, Touati E. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* [Internet]. 2017;22(S1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28891130/>
2. Mitchell HM. *Epidemiology of infection*. ASM Press; 2001.
3. *Helicobacter pylori* - MeSH - NCBI [Internet]. Nih.gov. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68016480>
4. File:EMpylori.jpg [Internet]. Wikimedia.org. [citado el 19 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:EMpylori.jpg?uselang=es>
5. *Epidemiology of Helicobacter pylori* infection: some fundamental questions. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1993;5:60-3
6. Go MF. Review article: natural history and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16 (Supl. 1): 3-15.
7. Vertismed.com. Disponible en: <https://ec.vertismed.com/obesidad/helicobacter-pylori-transmision-y-epidemiologia/>
8. Eusebi LH, Zagari RM, Bazzoli F. *Epidemiology of Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* [Internet]. 2014 Sep;19. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25167938/>
9. Burucoa C, Axon A. *Epidemiology of Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* [Internet]. 2017 Sep;22. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28891138/>
10. Mao X, Jakubovics NS, Bächle M, Buchalla W, Hiller KA, Maisch T, Hellwig E, Kirschneck C, Gessner A, Al-Ahmad A, Cieplik F. Colonization of *Helicobacter pylori* in the oral cavity - an endless controversy? *Crit Rev Microbiol*. 2021 Sep; 47. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33899666/>
11. de Brito BB, da Silva FAF, Soares AS, Pereira VA, Santos MLC, Sampaio MM, Neves PHM, de Melo FF. Pathogenesis and clinical management of *Helicobacter pylori* gastric infection. *World J Gastroenterol*. 2019 Oct 7;25. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31602159/>
12. Michael M. Phillips. Infección por *Helicobacter pylori*. MedlinePlus en español [Internet]. Bethesda (MD): Biblioteca Nacional de Medicina (EE. UU.). Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/007715.htm>

13. Huh CW, Kim BW. [Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection]. Korean J Gastroenterol. 2018 Nov 25;72. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/306442138/>
14. Wang YK, Kuo FC, Liu CJ, Wu MC, Shih HY, Wang SS, Wu JY, Kuo CH, Huang YK, Wu DC. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: Current options and developments. World J Gastroenterol. 2015 Oct 28;21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26523098/>
15. Analizan la exactitud DE la prueba Del aliento con 13c-urea para diagnóstico DE la infección Por *H. Pylori* mediante espectrometria DE Masa y espectrofotometria DE infrarrojo [Internet]. Siicsalud.com. Disponible en: <https://www.siicsalud.com/des/expertoimpreso.php/79903>
16. Frías Ordoñez JS, Otero Regino W. Aspectos prácticos en métodos diagnósticos para la infección por *Helicobacter pylori*: una revisión narrativa. Rev Gastroenterol Peru [Internet]. 2017 [citado el 22 de mayo de 2024];37(3):246–53. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292017000300009
17. De Korwin JD. Avantages et inconvénients des différentes méthodes diagnostiques de l'infection à *H. pylori* [Advantages and limitations of diagnostic methods for *H. pylori* infection]. Gastroenterol Clin Biol. 2003 Mar;27. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12700494/>
18. Yang J-C. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: Current status and future concepts. World J Gastroenterol [Internet]. 2014;20(18):5283. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24833858/>
19. 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;13(1):101–2. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2020000100014
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;103(1):62–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34662879>
21. Oh B, Kim B-S, Kim JW, Kim JS, Koh S-J, Kim BG, et al. The Effect of Probiotics on Gut Microbiota during the *Helicobacter pylori* Eradication: Randomized Controlled Trial. Helicobacter [Internet]. 2016 [citado el 20 de mayo de 2024];21(3):165–74. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26395781/>

22. Chen L, Xu W, Lee A, He J, Huang B, Zheng W, et al. The impact of *Helicobacter pylori* infection, eradication therapy and probiotic supplementation on gut microenvironment homeostasis: An open-label, randomized clinical trial. *EBioMedicine* [Internet]. 2018];35:87–96. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30145102/>
23. Tang B, Tang L, Huang C, Tian C, Chen L, He Z, et al. The effect of probiotics supplementation on gut Microbiota after *Helicobacter pylori* eradication: A multicenter randomized controlled trial. *Infect Dis Ther* [Internet]. 2021;10(1):317–33. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33270205>
24. Chen M-J, Chen C-C, Huang Y-C, Tseng C-C, Hsu J-T, Lin Y-F, et al. The efficacy of *Lactobacillus acidophilus* and *rhamnosus* in the reduction of bacterial load of *Helicobacter pylori* and modification of gut microbiota—a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Helicobacter* [Internet]. 2021 [citado el 20 de mayo de 2024];26(6). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34708471/>
25. Guillemard E, Poirel M, Schäfer F, Quinquis L, Rossoni C, Keicher C, et al. A randomised, controlled trial: Effect of a multi-strain fermented milk on the gut Microbiota recovery after *Helicobacter pylori* therapy. *Nutrients* [Internet]. 2021 [citado el 20 de mayo de 2024];13(9):3171. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34579049/>
26. Dore MP, Sau R, Niolu C, Abbondio M, Tanca A, Bibbò S, et al. Metagenomic Changes of Gut Microbiota following Treatment of *Helicobacter pylori* Infection with a Simplified Low-Dose Quadruple Therapy with Bismuth or *Lactobacillus reuteri*. *Nutrients* [Internet]. 2022;14(14):2789. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35889746/>
27. He C, Xie Y, Zhu Y, Zhuang K, Huo L, Yu Y, et al. Probiotics modulate gastrointestinal microbiota after *Helicobacter pylori* eradication: A multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial. *Front Immunol* [Internet]. 2022;13. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36426355/>
28. Saracino IM, Pavoni M, Saccomanno L, et al. Eficacia antimicrobiana de cinco cepas probióticas contra *Helicobacter pylori*. *Antibióticos*. 2020; 9(5): 244. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2079-6382/9/5/244>
29. Álvarez J, Fernández Real JM, Guarner F, Gueimonde M, Rodríguez JM, Saenz de Pipaon M, et al. Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021 [citado el 20 de mayo de 2024];44(7):519–35. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33652061/>

30. Karakan T, Ozkul C, K peli Akkol E, Bilici S, Sobarzo-S nchez E, Capasso R. Gut-brain-Microbiota axis: Antibiotics and functional gastrointestinal disorders. *Nutrients* [Internet]. 2021 [citado el 20 de mayo de 2024];13(2):389. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33513791/>
31. Wie rs G, Belkhir L, Enaud R, Leclercq S, Philippart de Foy J-M, Dequenne I, et al. How Probiotics Affect the Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2020 [citado el 20 de mayo de 2024];9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32010640/>
32. Stecher B. The roles of inflammation, nutrient availability and the commensal Microbiota in Enteric pathogen infection. *Microbiol Spectr* [Internet]. 2015 [citado el 20 de mayo de 2024];3(3). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26185088/>

