

Universidad Europea De Valencia

Facultad De Ciencias De La Salud



TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

Efecto de los probióticos en la microbiota intestinal
en adultos con *Helicobacter Pylori*

Autor: Nancy Yuleydi Hernández Díaz

Tutor: Silvia Taroncher Ferrer

Curso 2023 – 2024

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Índice de tablas II

Índice de figuras III

Listado de abreviaturas IV

Resumen V

Abstract VI

Índice de tablas II

Tabla 1. Palabras clave.....	11
Tabla 2. Pregunta PICO.....	11
Tabla 3. Estrategias de búsqueda y fuentes de información.....	12
Tabla 4. Descripción de las características de los estudios.....	19
Tabla 5. Riesgo de sesgos de los estudios incluidos.....	26
Tabla 6. Principales intervenciones de los ensayos clínicos.....	30
Tabla 7. Información de los probióticos de los ensayos clínicos.....	36
Tabla 8. Estudios observacionales retrospectivos.....	38
Tabla 9. Información de los probióticos de los estudios observacionales retrospectivos.....	40

Índice de figuras III

Figura 1. Infección por <i>H. pylori</i>	3
Figura 2. Imágenes del estómago (gastritis) y del duodeno (duodenitis) por endoscopia.....	5
Figura 3. Diagrama de flujos de los estudios incluidos.....	18
Figura 2. Fichas de lectura crítica.....	29

1. Introducción.....	3
1.1. Definición.....	3
1.2. Epidemiología.....	4
1.3. Patogénesis.....	4
1.4. Resistencia a los antibióticos.....	5
1.5. Diagnóstico.....	6
1.6. Tratamiento.....	7
1.7. Microbiota y <i>H. pylori</i>	8
1.8. Probióticos.....	9
2. Objetivos.....	10
3. Metodología.....	11
4. Resultados.....	18
5. Discusión.....	43
6. Conclusiones.....	45
7. Bibliografía.....	46

Listado de abreviaturas

- *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)
- Fundación Española del Aparato Digestivo (FEAD)
- Claritromicina (CAM)
- Metronidazol (MNZ)
- Algunos inhibidores de la bomba de protones (IBP)
- Bloqueadores de ácido competitivos de potasio (P-CAB)
- Prueba de susceptibilidad antibiótica (AST)
- Levofloxacino (LVX)
- Tetraciclina (TE)
- Amoxicilina (AMX)
- Organización Mundial de la Salud (OMS)
- Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO)
- Análisis por Intención de Tratar (ITT)

RESUMEN

La infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), está ampliamente extendida a nivel mundial, pudiendo llegar a infectar aproximadamente al 50% de la población mundial. Se ha identificado como causa de gastritis crónica, úlcera péptica puesto que es capaz de generar una alteración de la mucosa y arquitectura de la mucosa gástrica. Su erradicación es importante, ya que está relacionado con lesiones malignas en la mucosa, que podrían llegar a generar cáncer gástrico.

Uno de los problemas que existen para erradicar *H. pylori*, es la resistencia a los antibióticos. Esta difiere según regiones, y por ello hay que utilizar terapias adaptadas a la resistencia que se presente según región.

Las terapias de erradicación de *H. pylori* son de alguna forma agresivas por la toma de antibióticos, los cuales pueden perjudicar la microbiota intestinal, y producir efectos adversos gastrointestinales. Es por ello que se ha incorporado la suplementación probiótica, ya que podría ayudar a reducir todas estas consecuencias debidas a la toma de antibióticos.

La dosis, el tipo de cepa, la duración de la suplementación probiótica; son clave para saber cómo utilizar los probióticos adecuadamente. También individualizar cada caso, ya que cada persona necesitará una suplementación probiótica diferente.

El objetivo de este trabajo es evaluar la eficacia de los probióticos en el tratamiento de *Helicobacter pylori* y su efecto sobre la microbiota gastrointestinal. La hipótesis que se plantea es que los efectos de los probióticos pueden tener efectos beneficiosos en la microbiota gastrointestinal en la terapia de erradicación de *H. pylori*.

La metodología utilizada en el presente estudio ha consistido en una búsqueda exhaustiva en la literatura, en páginas como; PubMed, Medline y BVS. Además de búsquedas en páginas adicionales.

Se ha descrito que el uso de probióticos puede ayudar a reducir la erradicación de *H. pylori*, a mejorar los efectos adversos y el microbiota gastrointestinal. Aunque se necesitan más investigaciones para poder obtener datos más concluyentes y tener en cuenta las contraindicaciones en parte de la población.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, Probióticos, Adultos, Microbiota, Antibióticos, Tratamiento.

Abstract

Helicobacter pylori (*H. pylori*) infection is widely spread worldwide, and can infect approximately 50% of the world's population. It has been identified as a cause of chronic gastritis and peptic ulcer since it is capable of generating an alteration of the mucosa and architecture of the gastric mucosa. Its eradication is important, since it is related to malignant lesions in the mucosa, which could lead to gastric cancer.

One of the problems that exist in eradicating *H. pylori* is resistance to antibiotics. This differs depending on the region, and therefore therapies adapted to the resistance that occurs depending on the region must be used.

H. pylori eradication therapies are somewhat aggressive due to the use of antibiotics, which can harm the intestinal microbiota and produce adverse gastrointestinal effects. This is why probiotic supplementation has been incorporated, since it could help reduce all these consequences due to taking antibiotics.

The dose, strain type, duration of probiotic supplementation; They are key to knowing how to use probiotics properly. Also individualize each case, since each person will need a different probiotic supplementation.

The objective of this work is to evaluate the effectiveness of probiotics in the treatment of *Helicobacter pylori* and its effect on the gastrointestinal microbiota. The hypothesis proposed is that the effects of probiotics may have beneficial effects on the gastrointestinal microbiota in *H. pylori* eradication therapy.

The methodology used in the present study has consisted of an exhaustive search in the literature, in pages such as; PubMed, Medline and BVS. In addition to searches on additional pages.

It has been described that the use of probiotics can help reduce the eradication of *H. pylori*, improve adverse effects and the gastrointestinal microbiota. Although more research is needed to obtain more conclusive data and take into account contraindications in part of the population.

Keywords: *Helicobacter pylori*, Probiotics, Adults, Microbiota, Antibiotics, Treatment.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Definición

Helicobacter pylori (*H. pylori*), es una bacteria gramnegativa en forma de espiral, que infecta aproximadamente al 50% de la población mundial. Descubierta hace 40 años por Warren y Marshall. (Aumpan et al. 2023; Bai et al. 2022; Sgouras et al. 2015).

A continuación, una imagen de la bacteria *H. pylori* colonizando el estómago:

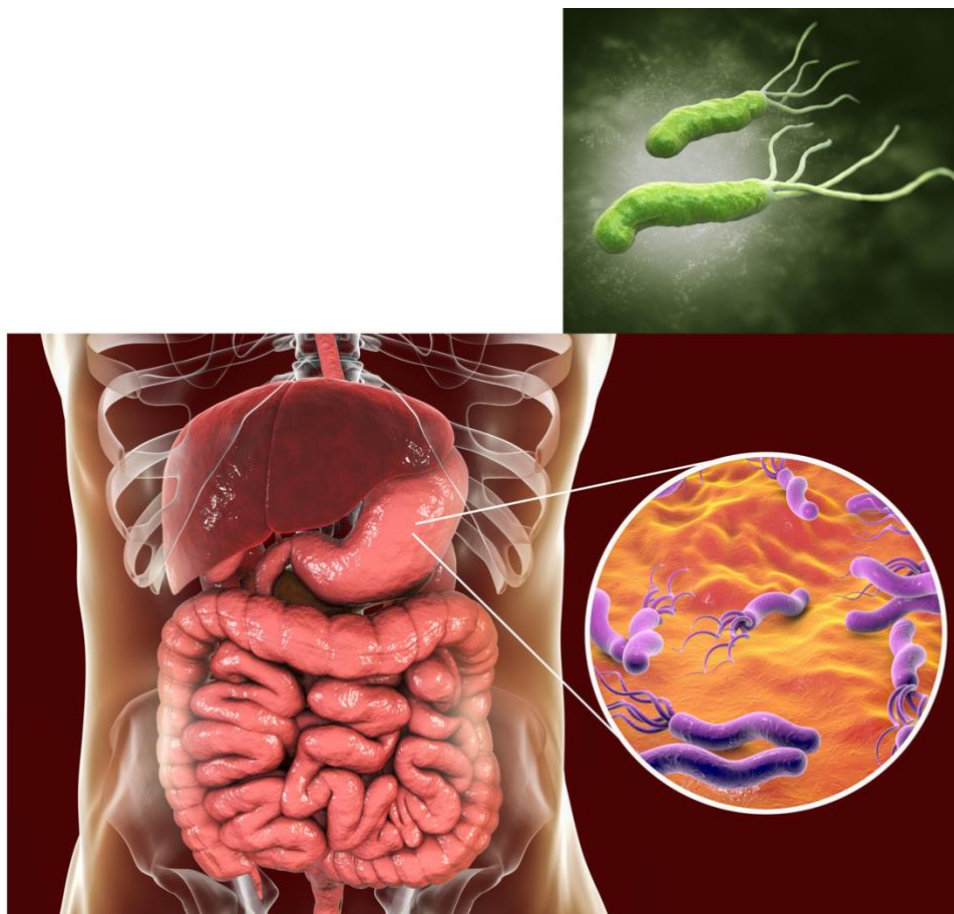


Figura 1. Infección por *H. pylori* (Diseñado en Canvas).

La mayoría de los individuos *H. pylori* positivos son asintomáticos. Aún así, *H. pylori* es una enfermedad infecciosa que, aunque a veces los síntomas no están presentes el desarrollo de varias patologías, principalmente, patologías digestivas; se producen igualmente.

Algunas de estas patologías son (Aumpan et al. 2023):

- Úlcera péptica
- Gastritis crónica
- Adenocarcinoma gástrico
- Linfoma de tejido linfóide asociado a la mucosa gástrica (MALT)
- Dispepsia funcional

Tanto es así, que el cáncer gástrico está relacionado con la presencia de *H. pylori*, siendo la tercera causa principal de muertes por cáncer en el mundo.

Sin ir tan lejos, en 2020, se produjeron más de 1 millón de casos nuevos de cáncer gástrico y casi 800000 muertes. Siguiendo en la misma línea, *H. pylori*, es una enfermedad infecciosa relacionada con la tercera causa principal de muertes por cáncer en el mundo (Aumpan et al. 2023).

H. pylori también está implicada en el desarrollo de trastornos extradigestivos como la púrpura trombocitopénica idiopática, síndrome coronario agudo, enfermedad cerebro vascular, enfermedad neurodegenerativa, deficiencia de vitamina B12 y anemia inexplicable por deficiencia de hierro (Aumpan et al. 2023; Bai et al. 2022).

1.2. Epidemiología

En cuanto a la prevalencia de *H. pylori*, ésta se ve afectada por una serie de factores como la edad, la etnia y el nivel socioeconómico. Aunque en otro estudio se ha observado que la etnia no es un factor que marque diferencias (De Argila et al. 2003). Y aunque existe una alta prevalencia en la mayor parte de las regiones del mundo, en las últimas décadas, se ha observado un descenso en la incidencia de la infección por *H. pylori* en los países industrializados (De Argila et al. 2023).

Las regiones con una mayor prevalencia son África con un 70,1% y América del Sur con un 69,4%. Mientras que las que tienen la prevalencia más baja son, Oceanía con un 24,4% y Europa Occidental con un 34,3% (Aumpan et al. 2023).

La edad de la población estudiada y el grado de desarrollo higiénico – sanitario, presentan importantes variaciones de la prevalencia entre los distintos países, y las distintas zonas geográficas de un mismo país (De Argila et al. 2003).

La prevalencia de *H. pylori* en España, se encuentra entre el 50-55% (De Argila et al. 2003).

1.3. Patogénesis de *H. pylori*

Según la Fundación Española del Aparato Digestivo (FEAD), la infección por *H. pylori* conlleva a una gastritis o duodenitis crónica, que en la mayoría de los casos es asintomática. Aunque en el caso de ser sintomática, puede empeorar los síntomas de dispepsia. Estos síntomas pueden ser molestia en la parte media/alta del abdomen después de comer, distensión abdominal, pesadez después de comer, náuseas, etc.

Algunas personas también desarrollan úlceras gástricas y duodenales. Dichas úlceras se pueden presentar también como asintomáticas, pero cuando se presentan síntomas, los más frecuentes son los siguientes:

- Dispepsia
- Distensión
- Saciedad precoz
- Falta de apetito
- Náuseas y vómitos
- Oscurecimiento de las heces (pueden llegar a ser negras como el alquitrán)

- Las úlceras que sangran pueden ocasionar anemia y cansancio

En la siguiente imagen, se puede observar cómo se ve el estómago y el duodeno cuando están inflamados:

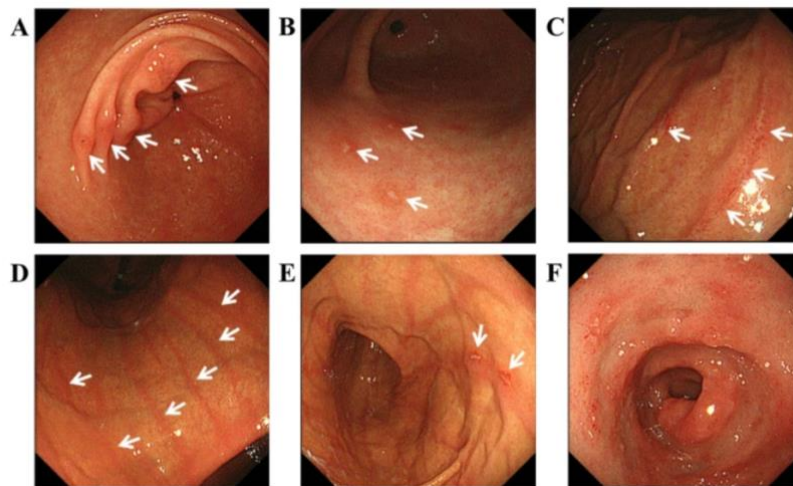


Figura 2. Imágenes del estómago (gastritis) y el duodeno (duodenitis) por endoscopia. **A** Erosión elevada, **B** Erosión depresiva, **C** Erosión del cuerpo, **D** Rayas rojas, **E** Erosión del cuerpo en rayas rojas, **F** Duodenitis (Otani et al. 2023).

H. pylori presenta una serie de factores de virulencia relacionados con el desarrollo de patologías, debido a la activación de la respuesta inmune. Las patologías a causa de *H. pylori* se deben principalmente al efecto de los factores de virulencia bacteriana, por lo tanto, los mecanismos biológicos de dichos factores pueden dar una mejor visión de la patogénesis de la infección por *H. pylori*. Entre los factores de virulencia se encuentran (Bai et al. 2022; Sgouras et al. 2015):

- la isla de patogenicidad de cag
- la ureasa
- VacA
- DupA
- La proteasa de *H. pylori* (PqqE)
- La expresión de proteínas de membrana externa (OMP)

1.4. Resistencia a los antibióticos

Una rápida aparición de *H. pylori* resistente a los antibióticos, se ha convertido en la gran amenaza global que influye en los resultados del tratamiento de erradicación de *H. pylori*. También cabe destacar, que ha habido un aumento del fracaso de la terapia de erradicación por efectos secundarios (Aumpan et al. 2023; Bai et al. 2022).

Para tratar *H. pylori*, en clínica, los antibióticos se aplican comúnmente en la terapia de erradicación (Bai et al. 2022).

Las terapias de erradicación de primera línea recomendadas para la erradicación de *H. pylori* se clasifican según la resistencia a la claritromicina (Aumpan et al. 2023).

Según una revisión, se ha informado que la incidencia global de la resistencia a la claritromicina (CAM) es del 17,2%, oscilando entre el 11,1% en Europa y el 29,3% en América, mientras que

en el mismo análisis las tasas continentales de resistencia al metronidazol (MNZ) fueron del 17% y del 44,1% (Papastergiou et al. 2014).

Un dato que resaltar, es que la resistencia a la CAM es significativamente mayor en países del sur de Europa, como es el caso de España, que alcanza el 49% en alguna de sus áreas. En cambio, en el norte de Europa, la resistencia es de un 1% en Países Bajos, ya que tienen políticas del uso de antibióticos más estrictas (Papastergiou et al. 2014).

Teniendo todo esto claro, hay que tener en cuenta la selección adecuada de antibióticos, la adherencia a la terapia y la supresión adecuada del ácido. Esto último de la supresión adecuada del ácido se debe a que los polimorfismos genéticos del huésped, concretamente el CYP2C19, están asociados con la disminución de la eficacia de algunos inhibidores de la bomba de protones (IBP) (Aumpan et al. 2023).

La CYP2C19 es una enzima de la familia del citocromo P-450. Las diferentes enzimas del citocromo P-450, se encargan de metabolizar ciertos medicamentos, y al metabolizarlos hacen que el medicamento sea más o menos activo (St. Jude Children's Research Hospital).

Los IBP de segunda generación como el rabeprazol y el esomeprazol, se ven menos afectados por CYP2C19. Además de la nueva introducción de bloqueadores de ácido competitivos de potasio (P-CAB), como el vonoprazan (Aumpan et al. 2023).

Esta situación tiene que ver con la farmacogenómica de CYP2C19, en la que se reconocen 3 genotipos distintos: metabolizadores rápidos, intermedios y pobres (Papastergiou et al. 2014).

La farmacogenética es el estudio de como los genes afectan la manera en la que el cuerpo descompone los medicamentos, en este caso se estudia el efecto del gen CYP2C19, que mostrará como va a funcionar la enzima CYP2C19. Esto sirve para que el médico pueda elegir la dosis de medicamentos correcta (St. Jude Children's Research Hospital).

De forma general, los factores que afectan negativamente al resultado de las terapias de erradicación para *H. pylori*, están relacionados con dos problemas principales: problemas relacionados con patógenos y problemas relacionados con el hospedador (Papastergiou et al. 2014).

Los problemas relacionados con los patógenos son: el desarrollo de la resistencia a los antibióticos, la alta carga bacteriana en el estómago, el efecto protector de la capa de moco gástrico y la ubicación intracelular de muchas bacterias, entre otros efectos negativos. Y los problemas relacionados con el hospedador son: el incumplimiento del tratamiento, dispepsia sin úlcera, fumar y el estado de CYP2C19 (metabolizador rápido) (Papastergiou et al. 2014).

Debido a la resistencia a los antibióticos, una de las mejores opciones sería recomendar diferentes terapias de erradicación de primera línea con respecto a la resistencia local a los antibióticos (Aumpan et al. 2023).

Para ello existen pruebas como la prueba de susceptibilidad antibiótica (AST) utilizada después del fracaso de segunda línea (Aumpan et al. 2023; Sysmex).

La AST, es una prueba que se realiza para identificar que tratamiento es específicamente eficaz para infecciones individuales de cada hospedador (Sysmex).

1.5. Diagnóstico

Para la realización de pruebas de diagnóstico para la infección por *H. pylori*, las directrices clínicas las recomiendan en pacientes con las siguientes condiciones (Aumpan et al. 2023):

- Antecedentes activos o pasados de úlcera péptica
- Dispepsia crónica
- Uso crónico de AINE o aspirina
- Lesiones gástricas precancerosas
- Cáncer gástrico
- MALT
- Antecedentes familiares de cáncer gástrico en un paciente de primer grado
- Antecedentes familiares de úlcera péptica
- Tener un familiar por infección activa por *H. pylori*
- Anemia por deficiencia de hierro inexplicable
- Púrpura trombocitopénica idiopática
- Deficiencia de vitamina B12

En cuanto a las pruebas de diagnóstico se pueden dividir en pruebas invasivas y pruebas no invasivas (Aumpan et al. 2023).

Dentro de las pruebas invasivas está la gastroscopia y la biopsia gástrica, que luego es utilizada para realizar la prueba rápida de ureasa. Y dentro de las no invasivas está la prueba de aliento de urea, prueba de antígeno de heces y pruebas de anticuerpos en suero, orina y saliva (Aumpan et al. 2023).

1.6. Tratamiento

La elección del régimen de primera línea adecuado depende del patrón conocido o anticipado de resistencia regional a los antibióticos. El régimen de tratamiento incluye medicamentos antisecretorios como los IBP o P-CAB, y antibióticos. (Aumpan et al. 2023).

Las diferencias de resistencia a los antibióticos en las diferentes zonas del mundo son las siguientes: según la asociación de Naciones del Sudeste Asiático (ASEAN); la resistencia al metronidazol es del 30-73%, la resistencia a la CAM de un 17-43%, un 13-34% para la LVX, 0-5% para la AMX de un En los Estados Unidos hay una resistencia al MZN del En África existe una resistencia al MZN y 0% para la tetraciclina (TE) del 75,8%, a la CAM de 29,2%, al levofloxacino (LVX) del 17,4%, a la amoxicilina (AMX) del 72,6% y un 48,7% a TE.

Algunas de las terapias para la erradicación de *H. pylori* son: terapia cuádruple con bismuto, terapia secuencial, terapia concomitante, terapia híbrida, terapia triple basada en levofloxacino, entre otras (Papastergiou et al. 2014; Safavi et al. 2016; Yang et al. 2014).

Terapia cuádruple que contiene bismuto: un IBP (dosis estándar), bismuto (dosis estándar), TE (500mg), MZN (500 mg), durante 10-14 días (Papastergiou et al. 2014).

Terapia secuencial: una terapia dual de 5 días con un IBP (dosis estándar), AMX (1g), seguida de una terapia triple de 5 días con un IBP (dosis estándar), CAM (500mg) y MZN (500 mg) (Papastergiou et al. 2014).

Terapia concomitante: un IBP (dosis estándar), CAM (500 mg), AMX (1g) y MZN (500 mg) durante 7-10 días (Papastergiou et al. 2014).

Terapia híbrida: Una terapia dual de 7 días con un IBP (dosis estándar), AMX (1g), seguida de una terapia cuádruple de 7 días con un IBP (dosis estándar), AMX (1g), CAM (500 mg) y MZN (500 mg) (Papastergiou et al. 2014).

Terapia triple a base de levofloxacina: un IBP (dosis estándar), LVX (500 mg), AMX (1g) durante 10 días (Papastergiou et al. 2014).

En cuanto a la alimentación durante la infección por *H. pylori*, la FEAD recomiendan lo siguiente:

- Evitar comidas abundantes
- Comidas repartidas de 5 a 6 tomas diarias
- Comer despacio y en un ambiente tranquilo
- Masticar bien
- Reposar sentado 30 minutos después de las comidas principales
- Beber suficiente agua en pequeñas cantidades 30 o 60 minutos antes o después de las comidas
- Realizar cocinados sencillos: hervidos, en su jugo, a la plancha, al vapor, al horno
- Evitar frituras, salsas y guisos
- Cambiar el agua de cocción tras 10 minutos hirviendo de las legumbres, ya que pueden producir gases
- Si los cereales integrales no se toleran bien, cambiar por cereales no integrales
- Utilizar con moderación la sal, especias y otros condimentos
- Evitar alimentos estimulantes como el café, té, alcohol, refrescos que contengan cafeína, chocolate
- Evitar también los alimentos que a priori están permitidos pero que no se toleran del todo bien de forma repetida

En definitiva, no hay ninguna dieta específica para la infección de *H. pylori*, si no llevar una alimentación variada y equilibrada y excluir los alimentos que según el paciente le sientan mal.

1.7. Microbiota y *H. pylori*

En el tracto gastrointestinal se hospedan billones de microorganismos en toda su longitud, incluyendo bacterias, virus, hongos y protozoos; y la colección de su material genético se llama microbiota (Fiorani et al. 2023).

La microbiota intestinal está influenciada por múltiples factores como: la dieta, el estilo de vida, las terapias con antibióticos, el consumo de inhibidores de la bomba de protones a largo plazo y la infección por *H. pylori*. La microbiota también está involucrada en la regulación de varias vías inmunes y metabólicas, de hecho, las alteraciones producidas en la microbiota se relacionan con varias patologías. Entre las patologías que se pueden desarrollar están las patologías gastrointestinales y hepáticas, alergias, patologías cardiometabólicas y autoinmunes, trastornos neurológicos y neoplasias malignas (Fiorani et al. 2023).

Otra de las funciones importantes de la microbiota es la regulación de la actividad de la capa de

moco, que está presente a lo largo de todo el tracto gastrointestinal (Fiorani et al. 2023).

La infección por *H. pylori* produce cambios en la microbiota gástrica e intestinal (Bai et al. 2022). La relación de *H. pylori* y la microbiota gástrica, podría estar mediada por varios mecanismos, como factores de virulencias, la modificación de la acidez gástrica, las respuestas inmunes del huésped y la competencia. En la microbiota intestinal, a parte de la influencia directa de *H. pylori*, las terapias de erradicación basadas en fármacos; incluidos antibióticos e inhibidores de la bomba de protones, pueden conducir a cambios en la microbiota intestinal (Fiorani et al. 2023).

1.8. Probióticos

Se ha demostrado que los probióticos pueden ser eficaces y beneficiosos para *H. pylori*. La definición de probióticos según la OMS y la FAO es la siguiente: “microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped” (Bai et al. 2022; Mestre et al. 2022).

La eficacia y beneficios de los probióticos aún requiere exploración del mecanismo preciso por el cual actúan, pero se cree que actúan a través de células bacterianas y metabolitos. Se dice que hay un antagonismo entre *H. pylori* y los probióticos, el cual se consigue a través de mecanismos de regulación inmunológica y no inmunológica, incluyendo la producción de sustancias antimicrobianas, la barrera mucosa y la competencia por la adhesión (Bai et al. 2022). Algunas de las sustancias antimicrobianas producidas por los microorganismos son: ácido láctico, producido por bacterias como; *Lactobacillus spp*, género *Bifidobacterium*, *Bacillus*, *Streptococcus* y *Escherichia coli*, son utilizados eficazmente como probióticos (Mestre et al. 2022).

En el caso del ácido láctico, puede suprimir la actividad de la ureasa de *H. pylori* (Mestre et al. 2022).

También hay que tener en cuenta las ventajas y limitaciones que tienen el uso de probióticos. Las ventajas que presentan el uso de probióticos son el efecto que tienen en proporcionar una mayor tasa de erradicación y la reducción de efectos secundarios. Además, pueden ayudar con las enfermedades relacionadas con *H. pylori*, aumentar la fuerza de la mucosa gástrica y competir con las bacterias por adhesión (Mestre et al. 2022).

En cuanto a las limitaciones/desventajas del uso de probióticos, hay que entender que sólo unas pocas cepas pueden tener un efecto importante, por lo que hay que saber elegir los probióticos correctos y la cantidad adecuada. Otra desventaja, es que la mayoría de los estudios presentan limitaciones en cuanto a la población de estudio, y en casos raros han llegado a presentar efectos adversos como fungemia y sepsis bacteriana (Mestre et al. 2022).

También existen una serie de contraindicaciones para la toma de probióticos en las siguientes situaciones: personas con el sistema inmunitarios debilitado, que se estén recuperando de una operación o tengan una enfermedad muy grave; debido al riesgo de infección (Health University of UTAH).

Tanto los beneficios como las desventajas deben ser más estudiados para proporcionar una mayor evidencia y ofrecer mayores beneficios en el tratamiento de *H. pylori* (Mestre et al. 2022).

2. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es evaluar la eficacia de los probióticos en el tratamiento de *Helicobacter pylori* y su efecto sobre la microbiota gastrointestinal. La hipótesis que se plantea es que los efectos de los probióticos pueden tener efectos beneficiosos en la microbiota gastrointestinal en la terapia de erradicación de *H. pylori*.

Objetivo general: Saber el efecto que tienen los probióticos en la microbiota en adultos con *H. pylori*.

Objetivos principales:

- Evaluar el efecto de los probióticos en la microbiota frente a *H. pylori*.
 - **Objetivo secundario:** saber si los probióticos pueden ser beneficiosos.
- Evaluar el impacto de *H. pylori* en el tracto gastrointestinal como efectos secundarios.
 - **Objetivo secundario:** conocer los efectos secundarios de *H. pylori* y el tratamiento de erradicación.
- Conocer los efectos de *H. pylori* con y sin la ingesta de probióticos.
 - **Objetivo secundario:** evaluar los cambios tanto con la suplementación de probióticos, como sin la suplementación de probióticos.

El 25 de septiembre de 2015, los líderes mundiales adoptaron un conjunto de objetivos globales para erradicar la pobreza, proteger el planeta y asegurar la prosperidad para todos como parte de una nueva agenda de desarrollo sostenible. Cada objetivo tiene metas específicas que deben alcanzarse en los próximos 15 años (**ODS**). Estos son los objetivos de desarrollo sostenible (ODS):

1. Objetivo – Salud y Bienestar: el objetivo es lograr la cobertura sanitaria universal (**ODS**).
2. Objetivo – Fin de la Pobreza: las diferencias socioeconómicas se ven implicadas en la infección de *H. pylori* (**ODS**).
3. Objetivo – Agua limpia y Saneamiento: el agua se considera un reservorio para *H. pylori*, con lo cual el acceso a agua potable es importante para prevenir infecciones (**ODS**).

4. METODOLOGÍA

Para la metodología del estudio, se ha realizado una búsqueda exhaustiva en diferentes bases de datos como: PubMed, Medline y BVS.

4.1. Criterios de selección de estudios

Mediante una búsqueda avanzada, se han seleccionado varios estudios que cumplieran con la pregunta PICO, utilizando palabras clave.

Tabla 1. *Palabras clave.*

Palabras clave	<i>Helicobacter pylori</i> , Probiotics, Adults, Microbiota, Antibiotics, Treatment
-----------------------	---

Tabla 2. *Pregunta PICO.*

P	Población adulta con <i>Helicobacter pylori</i>
I	Probióticos
C	Probióticos sí / Probióticos no
O	Efectos sobre la microbiota

Criterios de inclusión:

Se incluyeron estudios en humanos, principalmente en población adulta con *Helicobacter pylori*. Que se suplementaran o no con probióticos, y que evaluaran los efectos de los mismos, en general y su impacto en la microbiota. Ensayos clínicos, revisiones sistemáticas, metaanálisis, observacionales.

Criterios de exclusión:

Estudios únicamente en animales, in vitro, en niños. También que fueran reviews para el apartado de los resultados.

4.2. Estrategias de búsqueda y fuentes de información

A continuación, se muestra una tabla donde está todo el contenido encontrado en las diferentes bases de datos (PubMed, Medline y BVS) y sus diferentes ecuaciones de búsqueda.

Tabla 3. Estrategias de búsqueda y fuentes de información.

Base de datos	Ecuación de búsqueda y características
PubMed	• (Probiotics AND <i>Helicobacter pylori</i>) • (<i>Helicobacter pylori</i> AND Probiotics AND Adults) • (<i>Helicobacter pylori</i> AND Microbiota AND Probiotics) • (<i>Helicobacter pylori</i> AND Microbiota) • (<i>Helicobacter pylori</i> AND Antibiotics AND Probiotics) • (<i>Helicobacter pylori</i> AND Treatment AND Probiotics) Filtros: Límite 10 años. Free text. Clinical Trial. Meta-Analysis. Randomized Controlled Trial. Systematic Review.

	Review.
Medline	• (Probiotics AND <i>Helicobacter pylori</i>) • (<i>Helicobacter pylori</i> AND Probiotics AND Adults) • (<i>Helicobacter pylori</i> AND Microbiota AND Probiotics) • (<i>Helicobacter pylori</i> AND Microbiota) • (<i>Helicobacter pylori</i> AND Antibiotics AND Probiotics) • (<i>Helicobacter pylori</i> AND Treatment AND Probiotics) Filtros: Desde 2019 a 2024. Texto completo.
BVS	• (Probiotics AND <i>Helicobacter pylori</i>) Filtros: 2017. Fulltext. Medline. IBECS.

LILACS.

Adult.

- (*Helicobacter pylori* AND Probiotics AND Adults)

Filtros:

2017, 2018, 2019.

Fulltext.

Medline.

LILACS.

IBECS.

Adult.

- (*Helicobacter pylori* AND Microbiota AND Probiotics)

Filtros:

2019, 2020, 2021, 2022 y 2023.

Fulltext.

Medline.

LILACS.

IBECS.

Adult.

- (*Helicobacter pylori* AND Microbiota)

Filtros:

2019, 2020, 2021 y 2022.

Fulltext.

Medline.

LILACS.

IBECS.

Adult.

Article.

- (*Helicobacter pylori* AND Antibiotics AND Probiotics)

Filtros:

2019, 2020, 2021, 2022 y 2023.

Fulltext.

Medline.

LILACS.

IBECS.

Adult.

- (*Helicobacter pylori* AND Treatment AND Probiotics)

Filtros:

2019, 2020, 2021, 2022 y 2023.

Fulltext.

Medline.

LILACS.

IBECS.

Adult.

4.3. Evaluación del riesgo de sesgos.

Para evaluar el riesgo de sesgos, se ha utilizado las fichas de lectura crítica (FLC), como método para examinar cada artículo de la síntesis cuantitativa.

Según esta plataforma, el riesgo se mide en:

- Bajo
- Medio
- Alto

Mediante un cuestionario a completar.

4.4. Análisis y síntesis de datos.

Se ha utilizado la plataforma “Zotero” para la selección de todos los artículos presentes, tanto de la síntesis cualitativa como de la c

RESULTADOS

Se ha realizado una búsqueda exhaustiva en diferentes páginas de datos. Se recopiló un total de 2913 artículos en Pubmed, Medline y BVS. Se añadieron 2 páginas adicionales de Elsevier y la Fundación Española del Aparato Digestivo. Tras eliminar los duplicados quedaron 878 artículos para ser cribados, excluyendo 760 por no cumplir con la pregunta PICO y porque no se detectaron otros duplicados. Quedaron 118 artículos para leer a texto completo, de los cuales se escogieron 10 para la síntesis cualitativa y 25 para la síntesis cuantitativa.

5.1. Estudios seleccionados

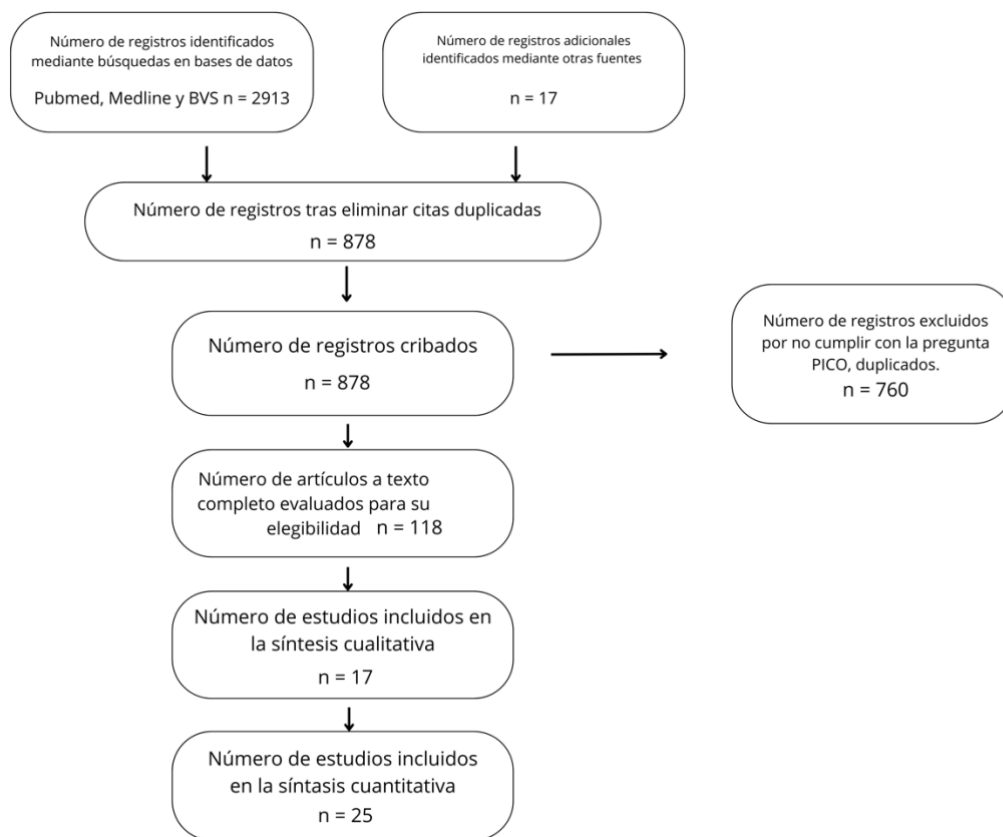


Figura 3. Diagrama de flujos de los estudios incluido

5.2. Descripción de las características de los estudios.

Tabla 4. Descripción de las características de los estudios.

Información del artículo	Título del artículo	Tipo de estudio
Autor: Natalia, V. B.; Anastasia, S. I.; Elena, I. E.; Yury, P. U.; Alexander, N. S. Año: 2023	Probiotics and autoprobiotics for treatment of <i>Helicobacter pylori</i> infection.	Revisión sistemática con metaanálisis.
Autor: Lijun, D.; Binrui, C.; Fangli, C.; Jeffrey, K.; John, J. K. Año: 2024	Effects of <i>Helicobacter pylori</i> Therapy on Gut Microbiota: A Systematic Review and Meta-Analysis.	Revisión sistemática con metaanálisis.
Autor: Muhan, L.; Shan, Y.; Jiaqi, D.; Qiong, Y.; Chun, Y.; Guodong, X.; Xian, Z. Año: 2016	Efficacy of Probiotic Supplementation Therapy for <i>Helicobacter pylori</i> Eradication: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.	Revisión sistemática con metaanálisis.
Autor: Lynne, V. M.; Ying, H.; Lin, W.; Peter, M. Año: 2016	Systematic review and meta-analysis: Multi-strain probiotics as adjunct therapy for <i>Helicobacter pylori</i> eradication and prevention of adverse events.	Revisión sistemática con metaanálisis.
Autor: Sai, S. P.; Saher, A.; Rejja, I.; Sawleha, A. K.; Sai, R. R.; Maria, E. V. L.; Maryam, Z.; Alberto, B.; Lubna, M.	The Efficacy of Probiotics in the Management of <i>Helicobacter Pylori</i> : A Systematic Review.	Revisión sistemática.

Año: 2021

Autor: Yue, W.; Xue, W.; Xue-Yan, C.; Han-Long, Z.; Lin, M. Comparative effectiveness of different probiotics supplements for triple *helicobacter pylori* eradication: a network meta-analysis. Revisión sistemática con metaanálisis.

Año: 2023

Autor: Gaoyan, Y.; Xiaoyuan, F.; Dewen, L. Efficacy and safety of probiotic-supplemented bismuth quadruple therapy for the treatment of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. Revisión sistemática con metaanálisis.

Año: 2023

Autor: Mingyang, Y.; Rongguang, Z.; Peng, N.; Shuaiyin, C.; Guangcai, D. Efficacy of *Lactobacillus*-supplemented triple therapy for *H. pylori* eradication: A meta-analysis of randomized controlled trials. Revisión sistemática con metaanálisis.

Año: 2019

Autor: Min-Min, Z.; Wei, Q.; Ying-Yi, Q.; Jia, H.; Yu-Hao, Z. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. Revisión sistemática con metaanálisis.

Año: 2015

Autor: Rong, Z.; Kan, C.; Yuan-Yuan, Z.; Hua-Wei, Z.; Jun-Shan, W.; Yu-Jing, X.; Wei-Qi, D.; Fan, W.; Miao, S.; Ping, C.; Yan, Z.; Cheng-Feng, W.; Jing, Y.; Jing-Jing, L.; Jie, L.; Ying.Qun, Z.; Chuan-Yong, G. Meta-analysis of the efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy. Revisión sistemática con metaanálisis.

Año: 2014

Autor: Bai, X-F.; Tian, D.; Wang, T-Y.; Shu, J-C.; He, Y-J.; Zhu, M-J. The Impact of probiotics on gut microbiota in the eradication of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. Revisión sistemática.

Año: 2023

Autor: Lynne, V. M.; Ying, H.; Lin, W.; Peter, M. Systematic review and meta-analysis: Multi-strain probiotics as adjunct therapy for *Helicobacter pylori* eradication and prevention of adverse events. Revisión sistemática con metaanálisis.

Año: 2016

Autor: Luyi, C.; Wenli, X.; Allen, L.; Jiamin, H.; Bixia, H.; Wenfang, Z.; Tingting, S.; Sanchuan, L.; Yanqin, L.; Hua, C.; Yujia, C.; Lan, W.; Kan, W.; Jianmin, S.; Shujie, C. The impact of *Helicobacter pylori* infection, eradication therapy and probiotic supplementation on gut microenvironment homeostasis: An open-label, randomized clinical trial. Ensayo clínico.

Año: 2018

Localización: Se realizó en el hospital Sir Run Run Shaw, provincia de Zhejiang, China, de diciembre de 2016 a agosto de 2017.

Autor: Goran, H.; Nermin, S.; Karina, V.; Alenka, J.; Davor, S. Probiotics for standard triple *Helicobacter pylori* eradication: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ensayo clínico.

Año: 2015

Localización: La inscripción de sujetos para el ensayo se llevó a cabo en 121 consultorios de médicos generales, en diferentes regiones de Croacia desde diciembre de 2008 hasta diciembre de 2010.

Autor: Nur, I. I.; Khairul, N. M. N.; Deborah, C. C. H.; Kok, W. H.; Nik, R. K. N. M.; Gary, L. C. C.; Zhiqin, W.; Azmi, M. T.; Hazel, J.; Raja, A. R. A. Probiotic containing *Lactobacillus reuteri* DSM 17648 as an adjunct treatment for *Helicobacter pylori* infection: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial.

Año: 2023

Localización: En la Unidad de Endoscopia del Centro Médico de la Unuversiti Kebangsaan de Malasia. 2021 a 2022.

Autor: Paride, M.; Giulia, S.; Antonio, C.; Andrea, R.; Giorgio, B.; Giovanni, B.; Carola, S.

Lactobacillus rhamnosus GG supplementation on eradication rate and dyspepsia in *Helicobacter pylori* infection treated with three-in-one bismuth quadruple therapy.

Ensayo clínico.

Año: 2022

Localización: El estudio piloto observacional se realizó en pacientes Hp-positivos que requerían tratamiento de erradicación y que fueron remitidos a la Clínica Ambulatoria nde Gastritis de la Unidad de Gastroenterología del Hospital Universitario, Policlínico Umberto I en Roma, de 2018 a 2020.

Autor: Nafeh, N.; Shahriar, N.; Mohammad, S.

The efficacy and safety of furazolidone- bismuth quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication with or without probiotic supplementation.

Ensayo clínico.

Año: 2022

Localización: Se realizó entre septiembre de 2019 y septiembre de 2020 en el Hospital Universitario Loghman Hakim de Teherán (Irán).

Autor: Manuel, P.; Marcos, L. P.; Dorothea, M. G. Año: 2020 Localización: Entre junio de 2003 y abril de 2004, se incluyeron 130 pacientes ambulatorios consecutivos, hombres o mujeres, que presentaban infección gástrica por <i>H. pylori</i> (confirmada mediante una prueba de aliento con urea 13 C). Se llevó a cabo en el Hospital de Día de Gastroenterología y Medicina Interna del Hospital Genelli, Roma, Italia.	Effect of <i>Bacillus clausii</i> Capsules in Reducing Adverse Effects Associated with <i>Helicobacter pylori</i> Eradication Therapy: A Randomized, Double-Blind, Controlled Trial.	Ensayo clínico.
Autor: Bo, T.; Li, T.; Cheng, H.; Chuan, T.; Ling, C.; Zhijun, H.; Guodong, Y.; Luo, Z.; Guoce, Z.; En, L.; Sumin, W.; Hui, L.; Jialin, H.; Shiming, Y. Año: 2021	The Effect of Probiotics Supplementation on Gut Microbiota After <i>Helicobacter pylori</i> Eradication: A Multicenter Randomized Controlled Trial.	Ensayo clínico.
Autor: Yuchong, Z.; Yilei, Y.; Aruna.; Jun, X.; Jun, S.; Tizheng, H.; Shuyu, L.; Jiguang, K.; Lu, H.; Dexiong, J.; Si, X.; Wang, P.; Sanping, X.; Bin, C. Año: 2021	<i>Saccharomyces boulardii</i> Combined With Quadruple Therapy for <i>Helicobacter pylori</i> Eradication Decreased the Duration and Severity of Diarrhea: A Multi-Center Prospective Randomized Controlled Trial.	Ensayo clínico.

Autor: Paúl, A. C.; Daniela, G.; Belén P. V.; Nancy, F.; Marco, F.; Henry, C.; Iván, S.; Oswaldo, C.; Manuel, E. B.	Effect of <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM-745 as complementary treatment of <i>Helicobacter pylori</i> infection on gut microbiome.	Ensayo clínico.
Año: 2020		
Autor: Chien-Ying, L.; Hung-Che, S.; Min-Chien, Y.; Ming-Yung, L.; Ya-Lan, C.; Yan-Yun, L.; Yi-Ching, L.; Yu-Hsiang, K.; Chun-Che, L.	Evaluation of the potential inhibitory activity of a combination of <i>L. acidophilus</i> , <i>L. rhamnosus</i> and <i>L. sporogenes</i> on <i>Helicobacter pylori</i> : A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial.	Ensayo clínico.
Año: 2017		
Autor: Airu, L.; Yuxin, W.; Yingxiao, S.; Yiqi, D.	Treatment with compound <i>Lactobacillus acidophilus</i> followed by a tetracycline- and furazolidone-containing quadruple regimen as a rescue therapy for <i>Helicobacter pylori</i> infection.	Serie de casos retrospectivo longitudinal.
Año: 2020		
Autor: Rieko, M.; Osamu, H.; Yosuke, S.; Atsushi, M.; Yuji, N.	Effectiveness of including probiotics to <i>Helicobacter pylori</i> eradication therapies.	Cohorte retrospectiva.
Año: 2020		
Autor: Jae, H. J.; In, K. C.; Chang, H. L.; Gwan, G. S.; Ji, H. L.	Clinical Outcomes of Standard Triple Therapy Plus Probiotics or Concomitant Therapy for <i>Helicobacter pylori</i> Infection.	Estudio observacional retrospectivo (casos y controles).
Año: 2018		

5.3. Riesgo de sesgos de los estudios incluidos

Tabla 5. Riesgo de sesgos de los estudios incluidos.

Referencia	Tipo ficha	Pregunta	Métodos	Resultados	Conclusiones	Conflictos de interés	Validez externa	Calidad del estudio
V Bayshnikova, 2023	Revisiones sistemáticas	Parcialmente	No	Parcialmente	Sí	Sí	Parcialmente	BAJA
Chen 2018	Ensayos clínicos	Sí	Parcialmente	Sí	Sí	Sí	Parcialmente	MEDIA
Du 2024	Revisiones sitemáticas	Parcialmente	Sí	Sí	Sí	Sí	Parcialmente	ALTA
Hauser 2015	Ensayos clínicos	Sí	Parcialmente	Parcialmente	Sí	Sin información	Parcialmente	MEDIA
Ismail 2023	Ensayos clínicos	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Parcialmente	ALTA
Liu 2020	Casos y controles	Sí	Sí	Sí	Sí	Sin información	Parcialmente	MEDIA

Lü	Revisiones sistemáticas		Parcialmente	Parcialmente	Sí	Sí	Sí	Parcialmente	MEDIA
Marinelli 2022	Ensayos clínicos		Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Parcialmente	ALTA
McFarland 2016	Revisiones sistemáticas		Sí	Parcialmente	Sí	Parcialmente	Sí	Parcialmente	MEDIA
Mukai 2020	Casos y controles		Parcialmente	Parcialmente	Parcialmente	Sí	Sí	Parcialmente	MEDIA
Noorbakhsh 2022	Ensayos clínicos		Sí	Parcialmente	Sí	Sí	Sin información	Parcialmente	MEDIA
Penumetcha 2021	Revisiones sistemáticas		Parcialmente	Parcialmente	Parcialmente	Sí	Sin información	Parcialmente	MEDIA
Plomer 2020	Ensayos clínicos		Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Parcialmente	ALTA
Tang 2021	Ensayos clínicos		Sí	Parcialmente	Sí	Sí	Sí	Parcialmente	MEDIA

Wang 2023	Revisiones sistemáticas	Parcialmente	Sí	Sí	Sí	Sin información	Parcialmente	MEDIA
Yao 2023	Revisiones sistemáticas	Parcialmente	Sí	Sí	Sí	Sin información	Parcialmente	MEDIA
Yu 2019	Revisiones sistemáticas	Parcialmente	Sí	Parcialmente	Sí	Sí	Parcialmente	ALTA
Zhang 2015	Revisiones sistemáticas	Parcialmente	Sí	No	Sí	Sin información	Parcialmente	MEDIA
Zhao 2021	Ensayos clínicos	Sí	No	Sí	Sí	Sin información	Parcialmente	BAJA
Zhu	Revisiones sistemáticas	Parcialmente	No	Parcialmente	Sí	Sí	Parcialmente	BAJA
Cárdenas 2020	Ensayos clínicos	Parcialmente	Parcialmente	Sí	Sí	Sí	Parcialmente	MEDIA
Bai 2023	Revisiones sistemáticas	No	Parcialmente	Parcialmente	Sí	Sí	Parcialmente	MEDIA

Jung 2018	Casos y controles	Sí	Parcialmente	Sí	Sí	Sí	Parcialmente	MEDIA
Lee 2017	Ensayos clínicos	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Parcialmente	ALTA
McFarland 2016	Revisiones sistemáticas	Parcialmente	Parcialmente	Sí	Sí	Sí	Parcialmente	MEDIA

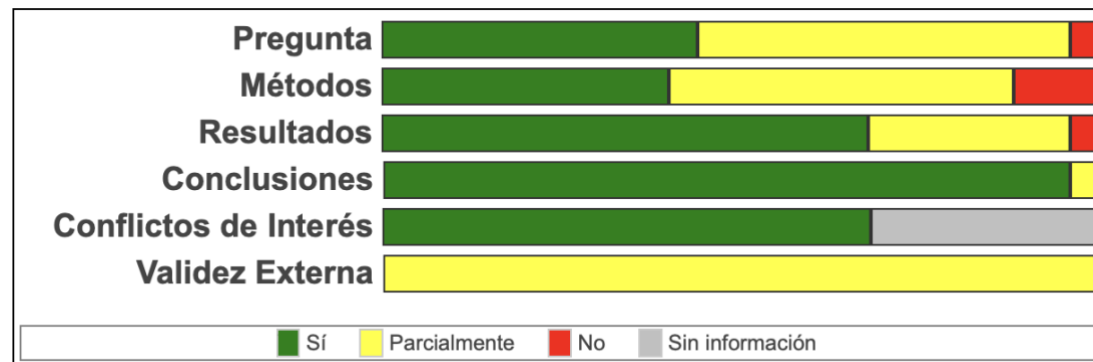


Figura 4. Fichas de Lectura Crítica.

5.4. Principales efectos de las intervenciones

Los principales efectos más relevantes de las intervenciones de los ensayos clínicos se resumen en la siguiente TABLA.

Tabla 6. Principales intervenciones de los ensayos clínicos

PARTICIPANTES	TERAPIA	RESULTADOS
Chen et al. 2018 118 participantes	Grupo control: Terapia cuádruple con bismuto durante 14 días. Pantoprazol 40 mg, amoxicilina 1000 mg, furazolidona 100 mg, pectina de bismuto coloidal 0,4 g, todo 2 veces al día.	Las muestras de la microbiota de los participantes <i>H. pylori</i> positivo y <i>H. pylori</i> negativo, fueron estadísticamente significativas en cuanto a cambios en la microbiota ($P < 0,5$). Tanto en el grupo control como en el experimental, hubo una mejoría significativa de los síntomas gastrointestinales ($P < 0,5$). La abundancia relativa de <i>C. butyricum</i> , fue significativamente mayor en el grupo experimental, que en el grupo control y <i>H. pylori</i> negativo el día 14.
	Grupo experimental: Terapia cuádruple con bismuto, suplementado con <i>C. butyricum</i> 40 tres veces al día, durante 14 días.	
	Grupo <i>H. pylori</i> negativo.	

Hauser et al. 2015	Grupo probiótico: Cada sujeto recibió 28 cápsulas de preparación probiótica que debían tomar durante 14 días, 2 veces al día, al menos 2 horas antes o después de la administración de la terapia con antibióticos. Grupo placebo: Cada sujeto recibió 28 cápsulas placebo que debían tomar durante 14 días, 2 veces al día, al menos 2 horas antes o después de la administración de la terapia con antibióticos.	La proporción de sujetos curados en el grupo probiótico fue significativamente mayor que el grupo placebo ($P < 0,001$). El OR, las reducciones de riesgo absoluto y relativo, así como el número necesario a tratar, apuntan firmemente a favor del grupo probiótico.
650 participantes		
Ismail et al. 2023	Grupo probiótico: Terapia triple estándar durante 14 días. Amoxicilina 1 g, claritromicina 500 mg, esomeprazol 40 mg, todo 2 veces al día. Para los pacientes alérgicos a la penicilina, el metrodinazol	<i>L. reuteri</i> DSM176448 como tratamiento complementario para la infección por <i>H. pylori</i> aumenta la tasa de erradicación a $> 90\%$. De los síntomas que se incluyen en el estudio, la molestia abdominal y el dolor de cabeza, difirieron estadísticamente de los 2 grupos. Siendo el más beneficiado el grupo probiótico.

89 participantes	(400g) reemplazó a la amoxicilina (también tomada 2 veces al día) + probiótico <i>L. reuteri</i> DSM17648 (probiótico especificado la Tabla.).	
	Grupo placebo: Terapia triple estándar durante 14 días + placebo.	
Marinelli et al. 2022	Grupo control: Terapia cuádruple con bismuto durante 10 días.	No se observaron diferencias significativas en la tasa de erradicación del grupo por intención de tratar y el de protocolo. Tampoco respecto a los efectos secundarios.
137 participantes	Grupo experimental: Terapia cuádruple con bismuto durante 10 días + suplementación con <i>Lactobacillus rhamnosus</i> (LGG) 7 días antes del tratamiento, durante el tratamiento y 7 días después del tratamiento.	La suplementación con LGG tuvo una eficacia estadísticamente mayor en la dispepsia posterior a la erradicación ($p = 0,011$).

Noorbakhsh et al. 2022	Grupo control: Terapia cuádruple con bismuto. Grupo experimental: Terapia cuádruple con bismuto + probióticos.	No hubo diferencias significativas con respecto a la edad o el género entre los grupos placebo y probiótico. La adherencia a la terapia fue superior al 90% en total y no significativamente diferente entre los grupos placebo y probiótico. La tasa de erradicación total fue del 80,5%. La tasa de erradicación fue del 84% en el grupo probiótico frente al 77% en el grupo placebo (P = 0,2). La tasa total de efectos adversos fue del 30% en el grupo probiótico frente al 62% en el grupo placebo.
Plomer et al. 2020	Grupo placebo: Terapia triple de 7 días con claritromicina 500 mg 2 veces al día, amoxicilina 2 g 2 veces al día y rabeprazol 20 mg 2 veces al día + placebo. Grupo experimental: Terapia triple de 7 días con claritromicina 500 mg 2 veces al día, amoxicilina 2 g 2 veces al día y rabeprazol 20 mg 2 veces al día + 1 cápsula de Enterogermina 3 veces al día.	En la población ITT, la incidencia de diarrea en la semana 1 fue significativamente menor en los pacientes que recibieron <i>B. clausii</i> que en los que recibieron placebo (29% frente a 48%, $p = 0,03$), lo que corresponde a una reducción del 39% en el riesgo de diarrea con <i>B. clausii</i> (RR 0,61; IC del 95%: 0,39-0,97). Los resultados en la población PP respaldaron el análisis de eficacia primaria, con una reducción del 39% en el riesgo de diarrea en pacientes que recibieron <i>B. clausii</i> en comparación con los que recibieron placebo ($p = 0,0381$).

Tang et al. 2021	Grupo control: recibieron BQT de 14 días suplementado con placebo (maltodextrina) tres veces al día.	Los índices de diversidad alfa disminuyeron significativamente 2 semanas después del tratamiento en ambos grupos ($P < 0,01$), lo que se prolongó hasta la semana 4 ($P < 0,05$).
162 participantes	Grupo experimental: recibieron el BQT de 14 días (esomeprazol 20 mg, amoxicilina 1000 mg, furazolidona 100 mg, citrato de bismuto y potasio 220 mg, todos administrados dos veces al día) suplementado con probióticos Medilac-S 3 veces al día durante 4 semanas.	Se observó una tendencia a la restauración de la microbiota con el tiempo. En cuanto a la comparación entre los dos grupos, no hubo diferencias significativas en la diversidad alfa al inicio y en las semanas 2, 4, 6 y 8 ($P > 0,01$). Hubo diferencias significativas en la diversidad beta en las semanas 2, 4, 6 y 8 después del tratamiento en comparación con el valor inicial en cada grupo. Además, comparamos la diversidad beta entre los dos grupos en diferentes puntos temporales y encontramos que había una diferencia significativa entre los dos grupos en las semanas 2 y 4. la diferencia del microbioma entre el grupo placebo y el grupo probióticos fue similar a la diferencia entre los participantes dentro de cada grupo en las semanas 2 y 4, mientras que significativamente mayor que la diferencia entre los pacientes dentro de cada grupo en las semanas 6 y 8. la terapia de erradicación tuvo un mayor efecto en la estructura de la microbiota intestinal que la suplementación con probióticos. La suplementación con probióticos podría disminuir rápidamente el enriquecimiento de algunos taxones de bacterias perjudiciales.

Zhao et al. 2021	Grupo control: Terapia cuádruple durante 14 días con esomeprazol 20 mg 2 veces al día, amoxicilina 1 g, claritromicina 500 mg y citrato de potasio de bismuto 600 mg.	<i>Saccharomyces boulardii</i> y la intervención combinada de terapia cuádruple redujeron significativamente las incidencias de efectos secundarios generales (27,8 frente a 38,5 %, $p = 0,034$) y diarrea (11,2 frente a 21,2 %, $p = 0,012$) en el grupo experimental en comparación con la terapia cuádruple sola en el grupo control, especialmente redujo la duración de la diarrea (5,0 días frente a 7,7 días, $p = 0,032$) y la incidencia de diarrea grave (4,7 frente a 10,1 %, $p = 0,040$). El análisis por intención de tratar (ITT) y el análisis por protocolo (PP) no indicaron diferencias estadísticas en la tasa de erradicación entre los grupos control y experimental (ITT: 82,7 frente a 85,8 %, $p = 0,426$; PP: 89,7 frente a 94,2 %, $p = 0,146$). El uso conjunto de <i>S. boulardii</i> y terapia cuádruple mejoró notablemente la recuperación general de los síntomas alimentarios previos a la erradicación (cociente de riesgos [HR]: 2,507; IC del 95 %: 1,449-4,338).
Cárdenas et al. 2020	Grupo control: Tratamiento convencional con amoxicilina 1 g tid, tinidazol 1g qd y omeprazol 40 mg bid. Grupo experimental: mismo tratamiento convencional + <i>S. boulardii</i> CNCM I-745.	Los pacientes que recibieron el probiótico tuvieron una frecuencia significativamente menor de síntomas gastrointestinales asociados ($P = 0,028$); mayor número de uniformidad de diversidad bacteriana ($P = 0,0156$); mayor abundancia de Enterobacteria; y menor abundancia de Bacteroides y <i>Clostridia</i> al finalizar el tratamiento. La adición de <i>S. boulardii</i> CNCM I-745 indujo una menor frecuencia de síntomas gastrointestinales que podrían estar relacionados con cambios en la microbiota intestinal.

Lee et al. 2017	Grupo control: También tomó el placebo al igual que el grupo experimental.	Los valores de UBT durante el periodo de tratamiento de 4 semanas y el periodo de seguimiento de 2 semanas no fueron significativamente diferentes entre el grupo experimental y el grupo placebo.
47 participantes	Grupo experimental: 1 capsula de los 3 probióticos 2 veces al día con las comidas, por la mañana y por la noche durante 4 semanas.	

Tabla 7. Información de los probióticos de los ensayos clínicos.

PROBIÓTICOS	INFORMACIÓN
-------------	-------------

<i>L. reuteri</i> DSM17648	• Forma: Polvo blanquecino en cápsula. • Dosificación: Una cápsula (200 mg) una vez al día después de una comida. • Concentración: 4 mil millones de unidades formadoras de colinas (UFC). • Ingrediente activo: <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM17648. • Exipientes/ingredientes inactivos: Almidón de tapioca. • Etiquetado: Pylobalance. • Fabricante: Industrias YSP (M) Sdn. Bhd., Kuala Lumpur, Malasia.
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	Suplemento de 6 millones de UFC de LGG (cepa ATCC 53103).
Enterogermina	2 x 10 elevado a 9 esporas de <i>B. clausii</i> resistente a los poliantibióticos.
Medilac-S	<i>Enterococcus fecium</i> 4,5 x 10 elevado a 8 y <i>Bacillus subtilis</i> 5,0 por 10 elevado a 7, Hanmi, Beijing, China.
<i>S. boulardii</i> CNCM I-745.	Aproximadamente 22,5 x 10 elevado a 9 UFC.
	Contenían <i>Lactobacillus acidophilus</i> 1x10 elevado a 9 UFC/cápsula, <i>Lactobacillus ramnhosus</i> 4x10 elevado a 9 UFC/cápsula y <i>Lactobacillus sporogenes</i> 2x10 elevado a 8 UFC/cápsula.

Cápsulas probióticas de la empresa farmacéutica GenMont Biotech incorporation.

Tabla 8. Estudios observacionales retrospectivos.

PARTICIPANTES	TERAPIA	RESULTADOS
Liu et al. 2020 50 participantes Serie de casos	La terapia con compuesto <i>Lactobacillus acidophilus</i> 1 gramo 3 veces al día durante 2 semanas, seguido de 10 días de terapia cuádruple con: esomeprazol 20 mg 2 veces al día, citrato de potasio de bismuto 220 mg 2 veces al día, tetraciclina 750 mg 2 veces al día y furazolidona 100 mg 2 veces al día. El esomeprazol se tomó 30 minutos antes de las comidas, el resto de medicamentos después de las comidas.	4 casos experimentaron un fallo del tratamiento, y 1 caso recibió reemplazo con metronidazol debido a la alergia a la furazolidona. La tasa de erradicación fue del 92,0% [intervalo de confianza (IC) del 95 %]: 84,0-98,0%) en el análisis de intención de tratar (ITT) y del 91,8% (IC del 95 %: 83,7-98,0%) en el análisis por protocolo (PP). Los efectos secundarios; principalmente mareos, boca seca y erupción cutánea, ocurrieron en 10 pacientes, todos los cuales se resolvieron después de dejar de tomar antibióticos.

Mukai et al. 2020	Grupo de casos 1 (inhibidores de la bomba de protones, amoxicilina y claritromicina): 150 casos.	En el análisis de ITT, las tasas de erradicación fueron del 70,1% en el grupo 1, el 84,9% en el grupo 2 y el 87,1% en el grupo 3. En el análisis de PP, la tasa de erradicación fue del 81,7% en el grupo de 1, el 89,8% en el grupo de 2 y del 89,1% en el grupo de 3. Hubo una diferencia significativa en la tasa de erradicación entre los grupos 1 y 2 tanto en los análisis ITT como PP ($p = 0,0008$ en el análisis ITT; $p = 0,0073$ en el análisis PP). Además, el análisis de ITT de la tasa de erradicación en el grupo 3 fue significativamente más alto que el del grupo 1 ($p = 0,0195$). El principal efecto secundario fue diarrea, erupción y estomatitis. Afortunadamente, no hubo efectos secundarios lo suficientemente graves como para requerir hospitalización. Se notificaron efectos secundarios en el 14,7 % del grupo 1, el 10,0 % del grupo 2 y el 19,1 % del grupo 3. No hubo una diferencia significativa entre los tres grupos.
468 participantes	Grupo de casos 2 (vonoprazam, amoxicilina y claritromicina): 271 casos.	
Cohorte	Grupo de casos 3 (inhibidores de la bomba de protones, amoxicilina, claritromicina y probiótico Miya-BM): 47 casos.	
Jung et al. 2018	Grupo de casos: Terapia estándar 1 y 2 (2 subgrupos) con rabeprazol 20 mg, claritromicina 500 mg, amoxicilina 1 gramo y una preparación probiótica 2 veces al día durante 1 semana.	Las tasas de intención de tratamiento y erradicación por protocolo fueron del 83,6 % (intervalo de confianza del 95 % [IC], 79,0 a 87,7 %) y 87,1 % (IC del 95 %, 81,2 a 89,7) en el grupo de STP y del 86,7 % (IC del 95 %, 78,7 a 93,3) y del 91,4 % (IC del 95 %, 83,6 a 97,1) en el grupo de terapia concomitante ($p=0,512$ y $p=0,324$), respectivamente. La frecuencia de los efectos adversos fue mayor en el grupo de terapia concomitante (28,2%) que en el grupo de terapia estándar (12,8%) ($p=0,002$).
361 participantes	Grupo de controles: Terapia concomitante con rabeprazol 20 mg, claritromicina 500 mg, amoxicilina 1 g y metronidazol 500	
Casos y controles		

mg 2 veces al día durante 1 semana.	Sin embargo, tanto en los análisis ITT como en los PP, hubo una diferencia significativa en la tasa de erradicación entre los grupos Terapia estándar 1 y Terapia estándar 2 (p=0,022 y p=0,003, respectivamente).
-------------------------------------	--

Tabla 9. Información de los probióticos de los estudios observacionales retrospectivos.

PROBIÓTICOS	INFORMACIÓN
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Según el fabricante (Yi Jun Kang, He Li Pharm. Co. Ltd. China), cada tableta probiótica contenía 5x10 elevado a 6 células de <i>Lactobacillus acidophilus</i> , 2,5x10 elevado a 6 células de <i>Streptococcus faecalis</i> y 5x10 elevado a 3 células de <i>Bacillus subtilis</i> .
Miya-BM	Contiene <i>Clostridium botyricum</i> MIYAIRI 588.
Probióticos según grupo 1 o grupo 2 de la terapia estándar.	Terapia estándar 1: <i>Bacillus subtilis</i> combinado con <i>Streptococcus faecium</i>. Terapia estándar 2: <i>Lactobacillus casei var. rhamnosus</i> liofilizado.

En cuanto a las revisiones sistemáticas incluidas en este estudio, también arrojaron información de interés:

En un estudio de Baryshnikova et al. 2023, se valora el uso de monoterapia probiótica y el uso de autoprobióticos.

Lü et al. 2016, mostraron que en el ITT realizado utilizando la prueba de heterogeneidad $I^2 = 45\%$ mostró que el RR de erradicación agrupado fue significativamente mayor en el grupo probiótico que en el grupo control. También mostraron que la incidencia de efectos secundarios debido a los antibióticos fue menor en el grupo probiótico que en el grupo control, aunque las náuseas, vómitos, diarrea y estreñimiento; tuvieron tasas más bajas en el grupo probiótico que en el grupo control.

En otro estudio de McFarland et al. 2016, se obtuvieron datos positivos a cerca de los probióticos. Se encontró que algunas mezclas probióticas consiguieron tasas de erradicación de más del 90% cuando se combinaron con la terapia triple.

La mezcla de *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium animalis*, alcanzaron un 92% de erradicación de *H. pylori* junto a la terapia triple. La mezcla de *Lactobacillus helveticus* y *Lactobacillus rhamnosus*, alcanzaron un 96% de erradicación de *H. pylori* junto a la terapia triple. Hubo probióticos multicepas que alcanzaron hasta el 97% de erradicación de *H. pylori* en combinación con la terapia triple (McFarland et al. 2016).

En cuanto a los efectos adversos, solo una mezcla probiótica no redujo significativamente los efectos adversos, dicha mezcla fue la de (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium longum*) (McFarland et al. 2016).

Según Penumetcha et al. 2021, no hubo una mejora significativa de erradicación de *H. pylori* entre el grupo probiótico y el grupo control en la terapia cuádruple con bismuto, pero si una mejora de los síntomas gastrointestinales en el grupo probiótico. En la terapia triple, el grupo probiótico tuvo la tasa más alta de erradicación con un 88, 5%, en cuanto a la triple terapia sola tuvo una tasa de erradicación de *H. pylori* del 63,3 %. También se evaluó la tasa de erradicación solo con probióticos con un 38, 5 %, frente a la triple terapia sola con un 28%.

En el estudio de Wang et al., se llegó a la conclusión de que la combinación de diferentes probióticos puede mejorar el efecto terapéutico de las personas infectadas con *H. pylori*. También que la adición de probióticos antes o después de la terapia triple, también puede mejorar el efecto terapéutico de *H. pylori*.

En el metaanálisis de Yao et al. 2023, la suplementación con probióticos, redujo los efectos secundarios; concretamente la diarrea y el sabor amargo.

Según Yu et al. 2019, la suplementación con *Lactobacillus* junto a la triple terapia estándar, puede mejorar tanto las tasas de erradicación como los efectos secundarios. De los efectos secundarios, concretamente, la alteración del gusto.

El estudio de Zhang et al. 2015, llegaron a unos resultados similares que Yu et al. 2019, en cuanto a la reducción de la erradicación y efectos adversos. Pero en Zhang et al. 2015, añadieron un plus de que los probióticos más la terapia estándar, no tuvieron efectos sobre el cumplimiento del paciente.

Según Zhu et al. 2014, la suplementación con probióticos durante la terapia de erradicación de *H. pylori*, puede tener efectos beneficiosos, sobre todo en población asiática más que en la población caucásica. También pueden ser beneficiosos para reducir la incidencia de diarrea. No hubo una reducción de la incidencia significativa para los efectos secundarios como el trastorno del gusto, sabor metálico, vómitos, náuseas y dolor epigástrico.

Y por último, Bai et al. 2023 y Du et al. 2024, se centraron más en la relación de *H. pylori*, probióticos y microbiota.

Bai et al. 2023, llegaron a la conclusión de que la suplementación con probióticos parece desempeñar un papel positivo en la restauración de la microbiota intestinal durante el proceso de la terapia de la erradicación de *H. pylori*. Aunque especifican, que los cambios en la microbiota intestinal aún son controvertidos.

En cambio, Du et al. 2024, llegaron a la conclusión que los probióticos pueden reducir el impacto temprano de la terapia de erradicación de *H. pylori*. Pero a largo plazo, concretamente después de un año, se restauran los cambios producidos por *H. pylori*.

6. Discusión

Se realizó un estudio para evaluar los efectos de los probióticos en la microbiota intestinal. Los probióticos son microorganismos vivos que cuando se administran en cantidades adecuadas confieren un beneficio para la salud del huésped. Pueden mejorar las tasas de erradicación de *H. pylori*, los efectos adversos al tratamiento y el cumplimiento del paciente (Baryshnikova et al. 2023).

La microbiota gastrointestinal, especialmente la microbiota intestinal, se ve alterada por el uso de antibióticos. La microbiota intestinal es cómplice del mantenimiento de la homeostasis intestinal, y es por ello que la acción de los antibióticos para la erradicación de *H. pylori* no le hace un gran favor, pudiendo provocar una disbiosis y los efectos secundarios que eso puede acarrear (Baryshnikova et al. 2023; Du et al. 2024).

La incorporación de probióticos junto con las terapias de erradicación de *H. pylori*, podría recomponer las alteraciones de la microbiota gastrointestinal inducidas por antibióticos o inhibidores de la bomba de protones (IBPs) (Baryshnikova et al. 2023).

Los probióticos mejor conocidos incluyen varias especies de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, cepas no patógenas de *enterococcus*, ciertas especies no patógenas de *Escherichia coli*, *Bacillus spp.* no patógeno, *Saccharomyces boulardii*, entre otras (Baryshnikova et al. 2023).

De los 10 ensayos clínicos incluidos en el estudio, se observó los efectos de la suplementación probiótica junto con diferentes terapias de erradicación para *H. pylori*. Todos los ensayos clínicos dieron buenos resultados pero con algunas limitaciones.

En el ensayo de Chen et al. 2018, la suplementación con *C. butycurum*, resultó beneficiosa para la mejora de los síntomas gastrointestinales. Según Hauser et al. 2015, la proporción de pacientes curados en el grupo probiótico fue mayor que en la del grupo placebo. En el estudio de Ismail et al. 2023, se utilizó *L. reuteri* DSM176448 como tratamiento complementario para la erradicación de *H. pylori* y aumentó la tasa de erradicación a > 90%. También se benefició más el grupo probiótico que el grupo placebo en cuanto a la reducción de los efectos adversos. En cambio, en el estudio de Marinelli et al. 2022, utilizaron *Lactobacillus rhamnosus* y no hubo diferencias en la reducción de los efectos adversos entre el grupo control y el grupo experimental. Pero la suplementación con *Lactobacillus rhamnosus*, sí que mejoró la dispepsia posterior a la erradicación de *H. pylori*. Noorbakhsh et al. 2022, no observaron diferencias referentes a la edad y género entre el grupo probiótico y control, tampoco respecto a la adherencia al tratamiento. Pero sí que hubo diferencias en la tasa de erradicación y en la reducción de los efectos adversos. En el grupo probiótico hubo una erradicación del 84% en cambio en el grupo control, hubo una erradicación del 77%. Y en cuanto a los efectos adversos, el grupo probiótico presentó un 30% de sintomatología y el grupo control un 62%. En un ensayo clínico de Plomer et al. 2020, se investigó los efectos de la suplementación con *B. clausii*, y se observó una reducción del 39% de

la diarrea. Tang et al. 2021, concluyeron que los probióticos tiene beneficios sobre la microbiota. Zhao et al. 2021, obtuvieron como resultados que la suplementación con *Saccharomyces boulardii* y la intervención combinada de terapia cuádruple, redujeron significativamente los efectos secundarios generales en el grupo experimental en comparación con la terapia cuádruple sola en el grupo control. Según Cárdenas et al. 2020, el grupo que se suplementó con probióticos, tuvo una menor incidencia de síntomas gastrointestinales que pueden tener relación con cambios en la microbiota intestinal. Y por último Lee et al. 2017, no encontraron diferencia significativa para la prueba de UBT (que detecta la presencia de *H. pylori* en el estómago) entre el grupo control y el grupo experimental.

También se añadieron al estudio 3 estudios observacionales retrospectivos y 12 revisiones sistemáticas, los cuales van por la misma línea de los ensayos clínicos en cuanto a la erradicación de *H. pylori*, los efectos sobre la microbiota y los efectos adversos de la terapia de erradicación de *H. pylori*.

Algo muy interesante a resaltar, es que también se está estudiando la posibilidad de utilizar autoprobióticos (Baryshnikova et al. 2023).

Los autoprobióticos son cepas de la microbiota del propio hospedador, que las aislan de un hospedador específico y se utilizan para restaurar su microbiota. Es un enfoque tanto novedoso como innovador, para una suplementación probiótica personalizada dirigida a mejorar los trastornos de la microbiota intestinal (Baryshnikova et al. 2023).

Las ventajas que presentan estos autoprobióticos son (Baryshnikova et al. 2023):

- Composición individual: los autoprobióticos son propios del hospedador y se adaptan bien al mismo.
- Alta tasa de supervivencia de las bacterias: el cuerpo ha estado expuesto a sus propias bacterias.
- Seguridad: bacterias indígenas reales y nutrientes especiales para apoyar la viabilidad bacteriana.
- Duración prolongada en el intestino: permite tratamientos más cortos (10 días).

Los límites que se presentan en este estudio son la falta de estudios en los que se consideren una dosis específica de cepas probióticas, la duración y la cantidad diaria durante un tiempo específico. Se deberían plantear realizar futuros ensayos clínicos en relación a lo anteriormente nombrado y también para evaluar aún más la eficacia de los autoprobióticos.

7. Conclusiones

- Los probióticos pueden tener beneficios sobre la microbiota intestinal durante la terapia de erradicación de *H. pylori*. El ácido láctico es una de las sustancias que produce los probióticos, beneficioso para la microbiota intestinal. Se ha visto que podría reducir la acción de la ureasa de *H. pylori*. Las principales cepas que se incluyeron en los ensayos clínicos, en los estudios observacionales retrospectivos y las revisiones sistemáticas del presente estudio fueron las siguientes: *Clostridium butycurum*, cepas de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium clausii*, *Saccharomyces boulardii*. Estas cepas fueron las más repetidas en varios estudios, sin embargo, las más utilizadas y con mayores beneficios fueron las cepas de *Lactobacillus*.
- Los probióticos reducen la incidencia de los efectos adversos producidos por la terapia de erradicación de *H. pylori*. La terapia de erradicación es muy intensa a causa de los antibióticos, y producen varios efectos adversos como la diarrea, náuseas, vómitos, etc. Y se ha visto que cepas como las cepas de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium clausii*, *Saccharomyces boulardii*, reducen la incidencia de dichos efectos adversos.
- El efecto de la suplementación con probióticos junto con la terapia de erradicación de *H. pylori*, tiene mejores resultados que la terapia de erradicación sola. Una cepa de *Lactobacillus*, concretamente, *L. reuteri DSM176448* junto con una terapia triple estándar; ayudó a aumentar la tasa de erradicación a >90%. También hubo una reducción de la incidencia de la erradicación con una terapia triple estándar junto con una mezcla de cepas: *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium animalis* con un 92% de erradicación.
- También hay que tener en cuenta las contraindicaciones en situaciones en la que los pacientes se encuentren con el sistema inmune debilitado, recuperándose de una operación o si tienen una enfermedad muy grave.
- Los probióticos pueden ser una gran opción junto al tratamiento de erradicación para la infección por *H. pylori*, tienen varios beneficios desde la reducción de los efectos adversos y el aumento de la erradicación. También habría que realizarse más estudios sobre los efectos de los probióticos, dosis, cepas específicas y duración de la toma. Por ejemplo, el estudio de los autoprobióticos sería prometedor en un futuro, ya que las cepas son propias del hospedador y están más acostumbradas a la microbiota del mismo. Además, siempre tener en cuenta las limitaciones que los probióticos puedan presentar.

8. Bibliografía

1. Aumpan, N., Mahachai, V., & Vilaichone, R.-K. (2023). Management of *Helicobacter pylori* infection. *JGH Open: An Open Access Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 7(1), 3–15. doi:10.1002/jgh3.12843
2. Bai, X., Zhu, M., He, Y., Wang, T., Tian, D., & Shu, J. (2022). The impacts of probiotics in eradication therapy of *Helicobacter pylori*. *Archives of Microbiology*, 204(12). doi:10.1007/s00203-022-03314-w
3. Saludigestivo. (s/f). *Helicobacter pylori*. Saludigestivo. Recuperado el 26 de septiembre de 2024, de <https://www.saludigestivo.es/mes-saludigestivo/helicobacter-pylori/helicobacter-pylori/>
4. Otani, K., Watanabe, T., Takahashi, K., Nadatani, Y., Ominami, M., Fukunaga, S., Hosomi, S., Kamata, N., Tanaka, F., Nagami, Y., Taira, K., Kimura, T., Fukumoto, S., & Fujiwara, Y. (2023). Upper gastrointestinal endoscopic findings in functional constipation and irritable bowel syndrome diagnosed using the Rome IV criteria: a cross-sectional survey during a medical check-up in Japan. *BMC Gastroenterology*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/s12876-023-02784-6>
5. Papastergiou, V. (2014). Treatment of *Helicobacter pylori* infection: Past, present and future. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*, 5(4), 392. doi:10.4291/wjgp.v5.i4.392
6. (S/f). Stjude.org. Recuperado el 26 de septiembre de 2024, de https://www.stjude.org/content/dam/es_LA/shared/www/do-you-know-spanish/pharmaco-cyp2c19-spa.pdf
7. *Antibiotic susceptibility testing*. (s/f). Sysmex.es. Recuperado el 26 de septiembre de 2024, de <https://www.sysmex.es/nuestros-productos/diagnostico/antibiotic-susceptibility-testing/>
8. (S/f). Saludigestivo.es. Recuperado el 22 de septiembre de 2024, de <https://www.saludigestivo.es/wp-content/uploads/2017/05/E.-Recomendaciones-nutricionales-Helicobacter-pylori.pdf>
9. Sgouras, D. N., Trang, T. T. H., & Yamaoka, Y. (2015). Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*, 20(S1), 8–16.
10. (N.d.). Retrieved September 2, 2024, from Elsevier.es website: <https://www.elsevier.es/index.php?p=revista&pRevista=pdf-simple&pii=70000216&r=8>
11. Safavi, M. (2016). Treatment of *Helicobacter pylori* infection: Current and future insights. *World Journal of Clinical Cases*, 4(1), 5. doi:10.12998/wjcc.v4.i1.5
12. Yang, J.-C. (2014). Treatment of *Helicobacter pylori* infection: Current status and future concepts. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 20(18), 5283. doi:10.3748/wjg.v20.i18.5283
13. Fiorani, M., Tohumcu, E., Del Vecchio, L. E., Porcari, S., Cammarota, G., Gasbarrini, A., & Ianiro, G. (2023). The Influence of *Helicobacter pylori* on Human Gastric and Gut

- Microbiota. *Antibiotics* (Basel, Switzerland), 12(4).
<https://doi.org/10.3390/antibiotics12040765>
14. Mestre, A., Sathiya Narayanan, R., Rivas, D., John, J., Abdulqader, M. A., Khanna, T., ... Gupta, S. (2022). Role of probiotics in the management of *Helicobacter pylori*. *Cureus*, 14(6). doi:10.7759/cureus.26463
 15. Gamez, M. J. (2015, September 17). Objetivos y metas de desarrollo sostenible. Retrieved September 2, 2024, from Desarrollo Sostenible website: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/objetivos-de-desarrollo-sostenible/>
 16. Fichas de Lectura Crítica. (n.d.). Retrieved September 2, 2024, from Lecturacritica.com website: <http://www.lecturacritica.com/es/>
 17. Ji, J., & Yang, H. (2020). Using Probiotics as Supplementation for *Helicobacter pylori* Antibiotic Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(3), 1136. doi:10.3390/ijms21031136
 18. Marketing, & Communication. (2023, agosto 21). *Información sobre los probióticos*. U of U Health Publishing Team. <https://healthcare.utah.edu/healthfeed/2023/08/informacion-sobre-los-probioticos>
 19. Chen, L., Xu, W., Lee, A., He, J., Huang, B., Zheng, W., ... Chen, S. (2018). The impact of *Helicobacter pylori* infection, eradication therapy and probiotic supplementation on gut microenvironment homeostasis: An open-label, randomized clinical trial. *EBioMedicine*, 35, 87–96. doi:10.1016/j.ebiom.2018.08.028
 20. Hauser, G., Salkic, N., Vukelic, K., Jajacknez, A., & Stimac, D. (2015). Probiotics for standard triple *Helicobacter pylori* eradication: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Medicine*, 94(17), e685. doi:10.1097/md.0000000000000685
 21. Ismail, N. I., Nawawi, K. N. M., Hsin, D. C. C., Hao, K. W., Mahmood, N. R. K. N., Chearn, G. L. C., ... Raja Ali, R. A. (2023). Probiotic containing *Lactobacillus reuteri* DSM 17648 as an adjunct treatment for *Helicobacter pylori* infection: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Helicobacter*, 28(6). doi:10.1111/hel.13017
 22. Marinelli, P., Scalese, G., Covelli, A., Ruffa, A., Bedetti, G., Bruno, G., & Severi, C. (2022). *Lactobacillus rhamnosus* GG supplementation on eradication rate and dyspepsia in *Helicobacter pylori* infection treated with three-in-one bismuth quadruple therapy. *Frontiers in Microbiology*, 13. doi:10.3389/fmicb.2022.932331
 23. Noorbakhsh, N., Nikpour, S., & Salehi, M. (2022). The efficacy and safety of furazolidone-bismuth quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication with or without probiotic supplementation. *Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench*, 15(2). Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35845306/>
 24. Plomer, M., Perez, M., III, & Greifengberg, D. M. (2020). Effect of *Bacillus clausii* capsules in reducing adverse effects associated with *Helicobacter pylori* eradication therapy: A randomized, double-blind, controlled trial. *Infectious Diseases and Therapy*, 9(4), 867–878. doi:10.1007/s40121-020-00333-2

25. Tang, B., Tang, L., Huang, C., Tian, C., Chen, L., He, Z., ... Yang, S. (2021). The effect of probiotics supplementation on gut Microbiota after *Helicobacter pylori* eradication: A multicenter randomized controlled trial. *Infectious Diseases and Therapy*, 10(1), 317–333. doi:10.1007/s40121-020-00372-9
26. Zhao, Y., Yang, Y., Aruna, Xiao, J., Song, J., Huang, T., ... Cheng, B. (2021). *Saccharomyces boulardii* combined with quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication decreased the duration and severity of diarrhea: A multi-center prospective randomized controlled trial. *Frontiers in Medicine*, 8. doi:10.3389/fmed.2021.776955
27. Cárdenas, P. A., Garcés, D., Prado-Vivar, B., Flores, N., Fornasini, M., Cohen, H., ... Baldeón, M. E. (2020). Effect of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 as complementary treatment of *Helicobacter pylori* infection on gut microbiome. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 39(7), 1365–1372. doi:10.1007/s10096-020-03854-3
28. Lee, C.-Y., Shih, H.-C., Yu, M.-C., Lee, M.-Y., Chang, Y.-L., Lai, Y.-Y., ... Lin, C.-C. (2017). 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. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 23(3), 176–182. doi:10.1007/s11655-016-2531-0
29. Liu, A., Du, Y., Wang, Y., & Song, Y. (2020). Treatment with compound *Lactobacillus acidophilus* followed by a tetracycline- and furazolidone-containing quadruple regimen as a rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Saudi Journal of Gastroenterology: Official Journal of the Saudi Gastroenterology Association*, 26(2), 78. doi:10.4103/sjg.sjg_589_19
30. Mukai, R., Handa, O., Suyama, Y., Majima, A., & Naito, Y. (2020). Effectiveness of including probiotics to *Helicobacter pylori* eradication therapies. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 67(1), 102–104. doi:10.3164/jcbrn.20-37
31. Jung, J. H., Cho, I. K., Lee, C. H., Song, G. G., & Lim, J. H. (2018). Clinical outcomes of standard triple therapy plus probiotics or concomitant therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Gut and Liver*, 12(2), 165–172. doi:10.5009/gnl17177
32. Baryshnikova, N. V., Ilina, A. S., Ermolenko, E. I., Uspenskiy, Y. P., & Suvorov, A. N. (2023). Probiotics and autoprobiotics for treatment of *Helicobacter pylori* infection. *World Journal of Clinical Cases*, 11(20), 4740–4751. doi:10.12998/wjcc.v11.i20.4740
33. Du, L., Chen, B., Cheng, F., Kim, J., & Kim, J. J. (2024). Effects of *Helicobacter pylori* therapy on gut Microbiota: A systematic review and meta-analysis. *Digestive Diseases (Basel, Switzerland)*, 42(1), 102–112. doi:10.1159/000527047
34. Lü, M., Yu, S., Deng, J., Yan, Q., Yang, C., Xia, G., & Zhou, X. (2016). Efficacy of probiotic supplementation therapy for *Helicobacter pylori* eradication: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS One*, 11(10), e0163743.

doi:10.1371/journal.pone.0163743

35. McFarland, L. V., Huang, Y., Wang, L., & Malfertheiner, P. (2016). Systematic review and meta-analysis: Multi-strain probiotics as adjunct therapy for *Helicobacter pylori* eradication and prevention of adverse events. *United European Gastroenterology Journal*, 4(4), 546–561. doi:10.1177/2050640615617358
36. Penumetcha, S. S., Ahluwalia, S., Irfan, R., Khan, S. A., Rohit Reddy, S., Vasquez Lopez, M. E., Zahid, M., Busmail, A., & Mohammed, L. (2021). The efficacy of probiotics in the management of *Helicobacter pylori*: A systematic review. *Cureus*, 13(12), e20483. <https://doi.org/10.7759/cureus.20483>
37. (S/f). Researchgate.net. Recuperado el 26 de septiembre de 2024, de https://www.researchgate.net/publication/371177396_Comparative_effectiveness_of_different_probiotics_supplements_for_triple_helicobacter_pylori_eradication_a_network_meta-analysis
38. Yao, G., Fan, X., & Lu, D. (2023). Efficacy and safety of probiotic-supplemented bismuth quadruple therapy for the treatment of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of International Medical Research*, 51(10), 3000605231203841. <https://doi.org/10.1177/03000605231203841>
39. Yu, M., Zhang, R., Ni, P., Chen, S., & Duan, G. (2019). Efficacy of *Lactobacillus*-supplemented triple therapy for *H. pylori* eradication: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS One*, 14(10), e0223309. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223309>
40. Zhang, M.-M., Qian, W., Qin, Y.-Y., He, J., & Zhou, Y.-H. (2015). Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 21(14), 4345–4357. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i14.4345>
41. Zhu, R., Chen, K., Zheng, Y.-Y., Zhang, H.-W., Wang, J.-S., Xia, Y.-J., Dai, W.-Q., Wang, F., Shen, M., Cheng, P., Zhang, Y., Wang, C.-F., Yang, J., Li, J.-J., Lu, J., Zhou, Y.-Q., & Guo, C.-Y. (2014). Meta-analysis of the efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 20(47), 18013–18021. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i47.18013>
42. Bai, X.-F., Tian, D., Wang, T.-Y., Shu, J.-C., He, Y.-J., & Zhu, M.-J. (2023). The impact of probiotics on gut microbiota in the eradication of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 27(14), 6736–6743. https://doi.org/10.26355/eurev_202307_33144