



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO
***Helicobacter pylori*: nuevos**
tratamientos

Autor: Gutiérrez Colino, Beatriz

Fecha: Junio 2019

Tutor: Jiménez Ferreres, Marta

ÍNDICE

1. RESUMEN	3
1.1 ABSTRACT	3
2. INTRODUCCIÓN	4
2.1 PATOGENIA E INMUNIDAD	4
2.2 ENFERMEDADES CLÍNICAS	5
2.3 EPIDEMIOLOGÍA	6
2.4 DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO	7
2.5 TRATAMIENTO	8
3. OBJETIVO	10
4. MATERIAL Y MÉTODOS	10
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	10
5.1 PROBIÓTICOS	10
5.2 N-ACETIL CISTEÍNA	12
5.3 PAEPALANTINA DE ISOCUMARINA	14
5.4 NANOPARTÍCULAS DE POLÍMEROS LIPÍDICOS (LPN)	14
5.5 ISOTIOCIANATO DE SULFORAFANO	15
5.6 VITAMINA C	16
6. CONCLUSIÓN	18
7. BIBLIOGRAFÍA	18

1. RESUMEN

Helicobacter pylori se localiza en el epitelio del estómago y produce gastritis, úlcera gástrica y duodenal, tanto en niños como en adultos, y se asocia con cáncer gástrico. Es una de las enfermedades infecciosas más frecuentes a nivel mundial, por lo que su erradicación es esencial. Para ello se emplean terapias basadas en la combinación de dos o más antibióticos asociados a otros fármacos adyuvantes en el tratamiento como son inhibidores de la bomba de protones o bismuto. Durante la última década las tasas de erradicación han ido disminuyendo constantemente debido a la resistencia a los antibióticos, el incremento de efectos secundarios, la baja adherencia y el alto coste de la terapia antibiótica. Así, se están examinando nuevos tratamientos como probióticos, N-acetil cisteína, paepalantina de isocumarina, LPN, isotiocianato de sulforafano y vitamina C, entre otros. A pesar de que las nuevas terapias son prometedoras, aun no se han obtenido resultados definitivos debido a la heterogeneidad y escasez de ensayos clínicos. Como ya hemos mencionado, el principal problema del fallo terapéutico es la actual resistencia a antibióticos, esto en contraposición a los nuevos tratamientos que no son antibióticos supone una mayor adhesión al tratamiento y una posible erradicación completa. Asimismo, es necesario la combinación de estas nuevas terapias al tratamiento clásico, ya que por ellas no son capaces de combatir la bacteria.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, Resistencias, Nuevos tratamientos, Probióticos, NAC, Paepalantina de isocumarina, LPN isotiocianato de sulforafano y vitamina C.

1.1 ABSTRACT

Helicobacter pylori is located at the epithelium of the stomach and produces gastritis, gastric and duodenal ulcer, both in children and adults, and is associated with gastric cancer. It is one of the most frequent infectious diseases worldwide, so its eradication is essential. In order to get that therapies based on the combination of two or more antibiotics associated with other adjuvant drugs in the treatment are used, such as proton pump inhibitors or bismuth. During the last decade, eradication rates have been constantly decreasing due to antibiotic resistance, increasing side effects, low adherence and the high cost of antibiotic therapy. Thereby, new treatments are being considered, such as probiotics, N-acetyl cysteine, isocoumarin paepalantine, LPN, sulphoraphane isothiocyanate and vitamin C among others. Despite the new therapies are hopeful, definitive results have not yet been obtained due to the heterogeneity and shortage of clinical trials. As we have already mentioned, the main problem of the therapeutic failure is the current resistance to antibiotics, this in contrast to the new treatments that are not antibiotics supposes a greater adherence to the treatment and a possible complete eradication. Likewise, it is necessary to combine these new therapies with the classic treatment, as they are not able to fight the bacteria.

Keywords: *Helicobacter pylori*, Resistance, New therapy, Probiotics, NAC, Isocoumarin paepalantine, LPN, Sulphoraphane isothiocyanate and Vitamin C.

2. INTRODUCCIÓN

Helicobacter pylori se identificó por primera vez en 1982 en material gástrico de un paciente con gastritis. En 1983, Warren y Marshall reportaron la presencia de bacterias espirales sobre la mucosa gástrica de pacientes con gastritis crónica. A este microorganismo se le nombró inicialmente *Campylobacter pylori*, posteriormente al encontrarse diferencias genotípicas y fenotípicas importantes con otros tipos de *Campylobacter*, se creó un nuevo género: *Helicobacter*. Es un microorganismo gram negativo que tiene forma de bastón curvo, con cuatro flagelos unipolares, los cuales le dan gran movilidad, es microaerófilo, catalasa y oxidasa positivo y no fermenta ni oxida los carbohidratos, aunque puede metabolizarlos por vías de fermentación. Destacamos entre sus características, que tiene la capacidad de producir ureasa, lo cual le permite nivelar el pH gástrico (ya que rompe la molécula de urea produciéndose amoníaco y anhídrido carbónico) y de este modo, poder sobrevivir en este medio. Además tiene un gran poder de penetración en la mucosa, pudiéndose introducir en la pared del tubo digestivo para posteriormente adherirse a esta mediante sus adhesinas. Una vez que la bacteria se ha fijado a la pared del estómago o duodeno, se multiplica y el huésped responde con un proceso inflamatorio, mediante células leucocitarias.^{1,2}

La infección por *H. pylori*, es una de las infecciones bacterianas más comunes, afecta aproximadamente al 50% de la población mundial. Además es una causa importante de gastritis, úlceras gástricas y duodenales y cáncer gástrico. El tratamiento más efectivo es triple y consta de un inhibidor de la bomba de protones asociado a claritromicina y a amoxicilina o metronidazol. Sin embargo, el tratamiento de erradicación es cada vez más difícil debido al aumento de las resistencias a los antimicrobianos y a la ausencia de nuevos antibióticos, de tal forma que ha habido una reducción significativa en la tasa de erradicación, lo que afecta enormemente a la eficacia del tratamiento.¹⁸

Debido a estos hallazgos es necesaria la búsqueda de nuevas alternativas al tratamiento actual de *H.pylori*, ya que su eliminación puede disminuir rápidamente los procesos de inflamación activa en la mucosa gástrica, así como prevenir la progresión hacia lesiones precancerosas y revertir la atrofia gástrica antes del desarrollo de metaplasia intestinal. Por ello está recomendada su erradicación y se han realizado numerosos estudios para desarrollar nuevos fármacos que podrían actuar como tratamiento alternativo para la infección por *H. pylori*.^{24,26}

2.1 PATOGENIA E INMUNIDAD

H.pylori es una bacteria notable por su capacidad de colonizar de por vida el estómago de aquellas personas no tratadas. Múltiples factores contribuyen a la colonización gástrica, la inflamación (proceso en el cual los neutrófilos y monocitos son reclutados en el sitio de la infección, produciendo especies reactivas de oxígeno –ROS- y de nitrógeno –RNS-), la alteración de la producción de ácido gástrico y la destrucción tisular características de la enfermedad por *H.pylori*^{2,3}. La colonización inicial se facilita por:

- 1) El bloqueo de la producción de ácido gracias a la proteína inhibidora del ácido de la bacteria
- 2) La neutralización de los ácidos gástricos con el amoníaco generado mediante la actividad ureasa de la bacteria

Los helicobacter con capacidad de movimiento activo, como es el caso de *H.pylori*, pueden atravesar el moco gástrico y adherirse a las células epiteliales gástricas gracias a múltiples proteínas de adhesión a la superficie. Las proteínas de superficie se pueden unir también a proteínas del hospedador y eso ayuda a las bacterias a evitar la detección inmunitaria.³

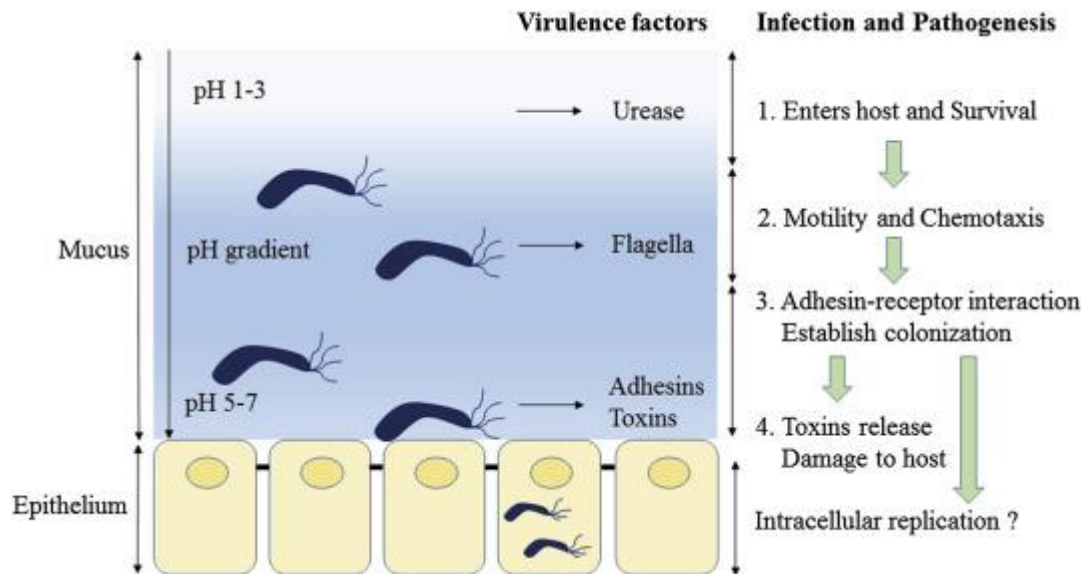


Figura 1: Mecanismo de patogénesis de *H.pylori*³

Las lesiones tisulares localizadas vienen mediadas por los productos generados por la ureasa, mucinasa, fosfolipasas y la actividad de la citotoxina vacuolizante A (VacA), una proteína que, tras sufrir endocitosis por las células epiteliales, causa lesiones en las células mediante la formación de vacuolas.^{1,2}

Otro factor de virulencia es el gen asociado a la citotoxina (*cagA*), que se localiza en un islote de patogenicidad que contiene unos 30 genes aproximadamente. Estos genes codifican una estructura (sistema de secreción de tipo IV), que actúa como una jeringa para inyectar la proteína CagA en las células epiteliales del hospedador, donde interfiere con la estructura del citoesqueleto normal de las células epiteliales. Los genes *cag* fosforribosiltransferasa (PAI) también inducen la formación de interleucinas 8 (IL-8), que atrae a los neutrófilos.²

La infección inicial puede ser asintomática o producir un episodio de gastritis aguda autolimitada. Años después suele aparecer gastritis crónica, úlcera duodenal, úlcera gástrica, atrofia y cáncer gástrico. El cuadro clínico se presenta con dolor abdominal, predominantemente de localización epigástrica, crónico y recurrente, distensión abdominal, molestias variables según el tipo de alimentos y bebidas que se ingieren, y en casos muy severos, disminución de la consistencia de las heces.¹

2.2 ENFERMEDADES CLÍNICAS

La colonización por *Helicobacter pylori* determina de forma invariable datos histológicos de gastritis, es decir, de infiltración por neutrófilos y células mononucleares en la mucosa gástrica. La fase aguda de la gastritis se caracteriza por una sensación de plenitud, náuseas, vómitos e

hipoclorhidria (menos producción de ácido en el estómago). Esto puede evolucionar a una gastritis crónica, en la que la enfermedad se limita al antro gástrico (donde existen menos células parietales secretoras de ácido) en pacientes con una secreción de ácido normal o afecta a todo el estómago (pangastritis) cuando se suprime la secreción ácida.^{2,3}

Un 10-15% de los pacientes con gastritis crónica desarrollan úlceras pépticas. Las úlceras se suelen localizar en focos con inflamación intensa, especialmente en la unión entre el cuerpo y el antro (úlceras gástricas) o la parte proximal del duodeno (úlceras duodenales). *H. pylori* también origina el 85% de las úlceras gástricas y el 95% de las úlceras duodenales. El reconocimiento de la implicación de *H. pylori* ha modificado de forma espectacular el tratamiento y pronóstico de la enfermedad ulcerosa péptica.²

La gastritis crónica acaba sustituyendo la mucosa gástrica normal por fibrosis con proliferación de un epitelio de tipo intestinal. Este proceso aumenta el riesgo de sufrir un carcinoma gástrico casi 100 veces. Este riesgo viene condicionado por la cepa *H. pylori* y la respuesta del hospedador (las cepas *cagA* positivas y una elevada producción de IL-1 se asocian a un riesgo mayor de cáncer). Las infecciones por *H. pylori* se asocian también a infiltración por tejido linfocítico de la mucosa gástrica. En un número de pacientes muy pequeño, se puede producir una población monoclonal de linfocitos B que evolucionan a un linfoma MALT.²

2.3 EPIDEMIOLOGÍA

Desde el punto de vista epidemiológico, la infección por *Helicobacter pylori* se presenta de forma cosmopolita, sin diferencias en relación con las épocas del año.¹

Desde que se aisló por primera vez este microorganismo en cultivo, se ha recogido una gran cantidad de información acerca de su prevalencia. La tasa más alta de portadores se encuentra en los países en vías de desarrollo, donde el 70-90% de la población está colonizada, la mayoría antes de los 10 años. A diferencia de esta situación, en países industrializados, como Estados Unidos, se ha observado que la prevalencia de colonización por *H. pylori* en individuos sanos es inferior al 40% y está disminuyendo gracias a la mejoría en la higiene y al tratamiento activo de los individuos colonizados.^{2,3}

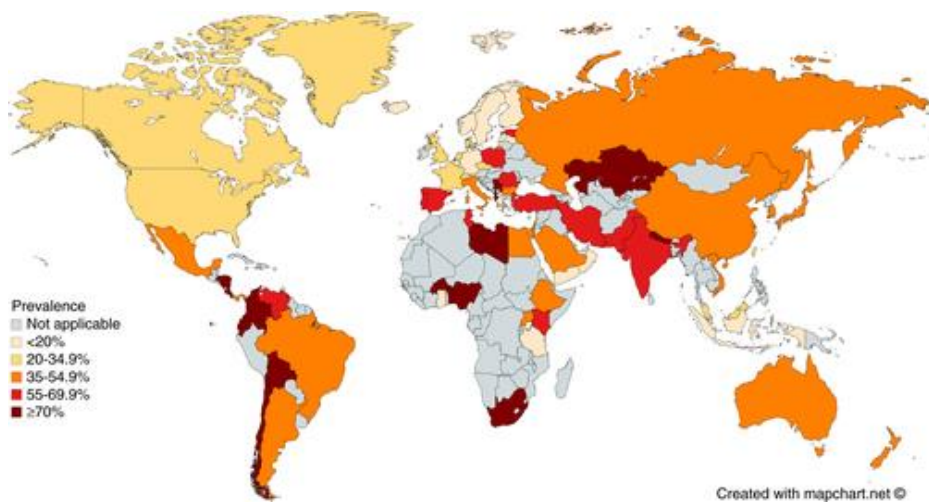


Figura 2: Representación gráfica de la prevalencia mundial de infección por *H. pylori*²⁷

Estudios han demostrado que del 70% al 100% de los pacientes con gastritis, úlceras gástricas y úlceras duodenales están infectados por *H.pylori*.

El ser humano constituye el principal reservorio de *H.pylori* y se piensa que la colonización persiste durante toda la vida salvo que el hospedador reciba un tratamiento específico. Posiblemente la transmisión se produzca por vía fecal oral.²

Se ha hecho una observación interesante sobre su colonización: este microorganismo se asocia claramente a enfermedades como la gastritis, las úlceras gástricas, el adenocarcinoma gástrico y los linfomas gástricos MALT. Sería previsible que el tratamiento de los individuos colonizados o infectados llevase a la reducción de estas enfermedades. Sin embargo, la colonización por *H.pylori* parece conferir protección frente a enfermedad producida por el reflujo gastroesofágico y los adenocarcinomas de la región distal del esófago y del cardias gástrico. Por tanto, no parece conveniente eliminar a *H.pylori* en los pacientes sin enfermedad sintomática.²

2.4 DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

El diagnóstico definitivo de esta enfermedad bacteriana es la observación de *H.pylori*, para lo cual se realiza una biopsia de la pared gástrica¹. Cuando se obtiene una muestra de calidad adecuada y la analiza un histólogo experto, la sensibilidad y especificidad de la prueba se aproxima al 100% y se considera diagnóstica. Al tratarse de una prueba invasiva, se prefieren otras alternativas para el diagnóstico habitual. El examen microscópico de muestras de heces no es fiable.²

Recolección transporte y procesamiento de las muestras: El material de la biopsia del tejido gástrico para la detección de *H.pylori* debe colocarse directamente en un medio de transporte como el medio Stuart, para evitar que se deseque. Las muestras para biopsias pueden refrigerarse hasta las 24 horas antes del procesamiento; los tejidos deben macerarse y homogeneizarse con suavidad. Las colonias de las especies de *H.pylori* pueden requerir de 4 a 7 días de incubación antes de que se observen colonias pequeñas, translúcidas y circulares. Los microorganismos se identifican de manera presuntiva como *H.pylori* por la morfología celular típica y los resultados positivos de las pruebas de oxidasa, catalasa y ureasa rápida.⁴

Métodos directos de detección: los anatompatólogos utilizan la coloración Warthin-Starry u otra técnica de impregnación argéntica, o la de Giemsa para el examen de las muestras de biopsia. Un problema factible es el error en la toma de muestras. Las preparaciones por aplastamiento del material de biopsia pueden teñirse con Gram con buenos resultados; el colorante de contraste fucsina básica al 0,1% permite conocer mejor la morfología típica de la bacteria. La evidencia presuntiva de presencia de *H.pylori* en el material de biopsia puede obtenerse mediante la colocación de una porción del material aplastado directamente en un caldo para ureasa o en equipos comerciales de agar ureasa. Una prueba positiva indica la presencia del microorganismo.⁴

Otra prueba indirecta no invasiva es la de urea en la respiración. Se basa en la presencia de ureasa de *H.pylori*. El paciente ingiere urea radiactiva (¹³C) y, si hay infección, la ureasa producida por *H.pylori* hidroliza la urea para formar amoniaco y bicarbonato marcado que se exhala como CO₂; el CO₂ marcado se detecta con un contador de centelleo o con un espectrómetro especial. Esta prueba tiene sensibilidad y especificidad excelentes.³

En época reciente se introdujeron dos inmunoensayos para el antígeno *H.pylori* en materia fecal con el fin de detectarlo directamente. Sin embargo, estas pruebas son costosas si se las compara con otras pruebas no invasivas como la serología. Por último, también se desarrollaron pruebas de PCR para la determinación directa de *H.pylori* en heces.⁴

Serodiagnóstico: otro enfoque para el diagnóstico de *H.pylori* son las pruebas serológicas. En el comercio se dispone de diversos ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas (EIA) destinados a detectar anticuerpos inmunoglobulina G (IgG) e inmunoglobulina A (IgA) contra *H.pylori*. La eficacia de estos ensayos varía de acuerdo con el método de referencia utilizado para confirmar infección por *H.pylori*, la fuente de antígeno para el ensayo y la población estudiada. Además de esta variabilidad, no se definió su utilidad clínica y puede no diferenciarse en todos los casos entre infecciones activas frente a infecciones pasadas. Sin embargo, en un estudio se confirmó la utilidad de la seroconversión para determinar la curación de una infección por *H.pylori*.⁴

2.5 TRATAMIENTO

Existen varias pautas de erradicación de *Helicobacter pylori*:

Terapia triple clásica (10-14 días):

- Inhibidores de la bomba de protones (IBP) dosis doble cada 12 horas
- Amoxicilina 1 gramo cada 12 horas. En caso de alergia a las penicilinas, esta se sustituirá por metronidazol 500 mg cada 12 horas
- Claritromicina 500 mg cada 12 horas

Terapia cuádruple concomitante (10-14 días):

- IBP (dosis estándar) cada 12 horas.
- Amoxicilina 1 gramo cada 12 horas
- Claritromicina 500 mg cada 12 horas o metronidazol 500 mg cada 12 horas

Terapia cuádruple clásica con bismuto (10-14 días):

- IBP (dosis estándar) cada 12 horas.
- Subcitrate de bismuto 120 mg cada 6 horas
- Tetraciclina clorhidrato 500 mg cada 8 horas o metronidazol 500 mg cada 12 horas

Terapia de rescate (10 días):

- IBP (dosis estándar) cada 12 horas
- Amoxicilina 1 gramo cada 12 horas
- Levofloxacino 500 mg cada 12-24 horas

Inhibidores de la bomba H^+/K^+ -ATPasa de protones: Son bases débiles que, en un medio ácido, como el que existe en el canalículo secretor de la célula parietal activa, se protonizan y quedan atrapadas, convirtiéndose en derivados sulfonamidos capaces de formar enlaces covalentes con residuos de cisteína de la subunidad α de la enzima H^+/K^+ -ATPasa, inhibiendo su capacidad de bombear protones. Poseen capacidad de inhibir el crecimiento de *H.pylori in vitro*, aunque su administración *in vivo* sólo consigue erradicar el 10-15% de los casos. Además, potencian la acción bactericida de la claritromicina como consecuencia del incremento de pH

gástrico. En la actualidad se encuentran comercializados 5 fármacos: omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol y rabeprazol.⁶

Amoxicilina: es un antibiótico perteneciente al grupo de las penicilinas de amplio espectro, que inhibe una o más enzimas en la ruta biosintética del peptidoglicano bacteriano, que es un componente estructural integral de la pared celular bacteriana. La inhibición de la síntesis del peptidoglicano produce un debilitamiento de la pared celular, que normalmente va seguido por lisis y muerte celular. Los mecanismos principales de resistencia a amoxicilina son la inactivación por las beta-lactamasas bacterianas y la alteración de las proteínas de unión a la penicilina (PBPs) que reducen la afinidad del agente antibacteriano por la diana.⁷

Metronidazol: antiinfeccioso de la familia de los 5 nitro-imidazoles. Ejerce su efecto antibacteriano sobre los microorganismos anaerobios mediante el siguiente mecanismo de acción: una vez que entra en el interior de la célula, es reducido por el metabolismo intracelular (proteínas de transporte electrónico). Debido a esta alteración de la molécula, se mantiene un gradiente de concentraciones que promueve el transporte intracelular del fármaco. Los radicales libres formados interaccionan con el ADN celular produciendo una pérdida de la estructura helicoidal, rotura de la cadena con la inhibición resultante de la síntesis de ácidos nucleicos y muerte celular.⁸

Claritromicina: es un antibiótico perteneciente al grupo de los macrólidos. Ejerce su acción antibacteriana ligándose a la subunidad 50S ribosomal bacteriana y suprimiendo la síntesis proteica. La producción de beta-lactamasas no debe tener efecto en la actividad de claritromicina.⁹

Tetraciclina clorhidrato: es un bacteriostático; inhibe la síntesis proteica bacteriana. Es activo frente a Gram+ y otros microorganismos.¹⁰

Levofloxacin: es un agente antibacteriano sintético de la familia de las fluoroquinolonas y es el enantiómero S (-) de la sustancia activa racémica ofloxacin. Actúa sobre el complejo ADN-ADN girasa y sobre la topoisomerasa IV.¹¹

Subcitrato de bismuto: es el único compuesto inorgánico de bismuto utilizado como protector de la mucosa en España. Ejerce su actividad en la porción superior del tubo gastrointestinal mediante una acción local basada en la formación de una capa protectora sobre la mucosa; posee capacidad de quelar aminoácidos y proteínas del nicho ulceroso, con los que forma un coágulo que evita la acción de los diversos irritantes. Disminuye la actividad de la pepsina y posee escaso poder antiácido. Poseen actividad bactericida frente a *H.pylori*. El mecanismo es múltiple e incluye la formación de complejos de bismuto con la pared bacteriana, la inhibición de enzimas bacterianas y el bloqueo de la adherencia de la bacteria a las células epiteliales de la mucosa.⁶

Estas combinaciones han sido utilizadas durante décadas y aún siguen siendo el enfoque recomendado para la erradicación de *H.pylori*. Sin embargo, durante la última década las tasas de erradicación han seguido disminuyendo constantemente; en varios países las tasas de fracaso superan el 20% y el fracaso en la erradicación está estrechamente relacionado con la resistencia a los antibióticos causada por el uso excesivo o indebido de estos. En febrero de 2017 la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó su primera lista de “patógenos prioritarios” resistentes a los antibióticos, en el segundo nivel de prioridad de esta lista se encuentra *H.pylori*.

Además, ha sido clasificado como cancerígeno del grupo I por el Centro Internacional de Investigadores sobre el Cáncer (CIIC).¹²

Estos mecanismos de resistencia sumados al aumento de efectos secundarios, la baja adherencia y el alto coste de la terapia antibiótica, aumentan el fracaso del tratamiento. Por tanto, se necesitan nuevas terapias o tratamientos complementarios a los regímenes de erradicación estándar.

Así, existe un interés considerable en terapias alternativas para la erradicación de *H.pylori*. Se están examinando nuevos tratamientos adyuvantes — como probióticos, cumarinas, N-acetilcisteína (NAC), nanopartículas de polímeros lipídicos, isotiocianato de sulforafano y vitamina C, entre otros — para mejorar las tasas de erradicación.

3. OBJETIVO

El objetivo propuesto en este trabajo es realizar una revisión bibliográfica con el fin de comparar los nuevos enfoques terapéuticos de la infección por *Helicobacter pylori* con el tratamiento clásico, estableciendo las diferencias que existen entre las tasas de erradicación de ambos tratamientos y el cumplimiento terapéutico.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

En este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica sobre los nuevos tratamientos de *Helicobacter pylori* haciendo referencia previamente a su patogenia e inmunidad, enfermedades clínicas, epidemiología, diagnóstico y tratamiento clásico. Para ello se han empleado varios libros de Microbiología clínica incluidos en la biblioteca de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid y numerosos artículos encontrados en la base de datos biomédica PubMed. Principalmente, se seleccionaron aquellos que incluían información acerca de los nuevos tratamientos de *Helicobacter pylori*. La búsqueda de los artículos se realizó principalmente en inglés, puesto que los estudios más recientes – y que, por tanto, incluyen los tratamientos más actuales– se redactaron en este idioma. Las palabras clave utilizadas fueron “*Helicobacter pylori*”, “*therapy*”, “*treatments*”, “*adjuvant*”, “*new*”, “*probiotics*”, “*N-acetylcysteine*” “*lipid polymer nanoparticles*” y “*vitamin C*”. Se emplearon los conectores “AND” y “OR” junto con las palabras clave.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 PROBIÓTICOS

Los probióticos se definen como microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, pueden mejorar el equilibrio microbiano en el intestino y ejercer efectos positivos sobre la salud del huésped (FAO/OMS 2002), incluidos los efectos beneficiosos para la prevención de las infecciones intestinales, las enfermedades cardiovasculares, el cáncer y los efectos antialérgicos. Pueden ser microorganismos tanto del grupo de las bacterias como de las levaduras. Sin embargo, la mayoría de los probióticos son bacterias, entre ellas las bacterias del ácido láctico las cuales son típicamente asociadas con el tracto gastrointestinal humano, que son las más utilizadas. Entre ellos se incluyen *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, que son las dos especies más comunes utilizadas como probióticos y que son ampliamente empleadas por sus

efectos beneficiosos en el huésped, incluyendo el movimiento de maduración e integridad intestinal, el antagonismo contra patógenos, y la modulación del sistema inmunológico y agentes promotores de tumores. Una característica común de estas bacterias es la capacidad de digestión anaeróbica de los sacáridos y la producción de ácido láctico. Estos microorganismos se caracterizan por su resistencia al pH bajo y su tolerancia a una amplia gama de temperaturas. El ecosistema natural de las bacterias del ácido láctico es el tracto digestivo, la mucosa de la boca y el tracto genital de humanos y animales.^{17,19}

Diversos estudios han aclarado el mecanismo de acción de los probióticos contra *H.pylori*, incluyendo la fuerza de la barrera mucosa, la competencia por la adhesión y los mecanismos inmunomoduladores:

- **Mecanismos de acción no inmunológicos:** La primera línea de defensa contra las bacterias patógenas es la acidez del estómago y la barrera de la mucosa gástrica. Al tomar probióticos esta primera línea de defensa es más fuerte debido a la producción de sustancias antimicrobianas que compiten con *H. pylori* por receptores de adhesión, estimulando la producción de mucina y estabilizando la barrera de la mucosa intestinal.

Sustancias antimicrobianas: Los probióticos pueden inhibir el crecimiento de *H. pylori* al secretar ácidos grasos de cadena corta y sustancias antibacterianas. Los ácidos grasos de cadena corta como el acético, propiónico y láctico son producidos durante el metabolismo de los carbohidratos por los probióticos y como consecuencia, se produce una reducción del pH. Ciertas especies de *Lactobacillus* sintetizan compuestos antimicrobianos relacionados con las bacteriocinas, toxinas proteínicas con potencial actividad anti-*H. pylori*.^{13,20}

La adhesión de *H. pylori* a las células epiteliales es importante para determinar el resultado en las enfermedades asociadas con *H. pylori*; la capacidad de las bacterias para establecer contacto físico con el epitelio gástrico se ve afectada por la influencia de la mucosa epitelial, los receptores asociados con la adhesión de *H. pylori* al epitelio y las células inmunitarias. Existen varios mecanismos posibles a través de los cuales las bacterias probióticas pueden inhibir la adhesión, principalmente ácido láctico y bacteriocinas.¹³

Barrera mucosa: las superficies mucosas tienen estrategias de protección contra sustancias nocivas y patógenos que se encuentran en el lumen intestinal. Entre estas estrategias destacamos las mucinas, glicoproteínas de gran complejidad que protegen las superficies de la mucosa intestinal de los patógenos microbianos, limitando el acceso de la materia ambiental a sus células epiteliales. Se han identificado varias mucinas. Se sabe que *H. pylori* suprime la expresión de los genes MUC1 y MUC5; por otro lado, se ha demostrado que los estudios in vitro con probióticos como *L. plantarum* y *L. rhamnosus* aumenta la expresión de los genes MUC2 y MUC3 y por lo tanto la secreción extracelular de mucina por cultivos de células del colon puede inhibir la adherencia de bacterias patógenas. Esta capacidad de estas cepas restaura la permeabilidad de la mucosa gástrica e inhibe la adherencia de bacterias patógenas como *H. pylori*.^{13,20}

- **Mecanismos de acción inmunológicos:** La respuesta inflamatoria a la infección gástrica por *H. pylori* se caracteriza por la liberación de varios mediadores inflamatorios como las quimiocinas y las citoquinas. Los probióticos podrían modificar la respuesta

inmunológica mediante la modulación de la secreción de citoquinas antiinflamatorias, lo que provocaría una reducción de la actividad gástrica y de la inflamación.¹³

Se realizó un metanálisis, en el que se incluyó un total de trece ensayos clínicos aleatorizados (ECA), con el objetivo de evaluar la función de los probióticos en el tratamiento de *Helicobacter pylori*. Estos incluían un total de 2306 pacientes, 1143 estaban en el grupo de administración de suplementos probióticos y 1163 pacientes en el grupo control. Todos los estudios se realizaron en Asia, Europa y Sudamérica. Los resultados fueron los siguientes:¹⁴

- En cuanto a las tasas de erradicación se encontró que mejoraron un 11% en el grupo experimental en comparación con el grupo control; en base a estos resultados, se determinó que la suplementación con probióticos puede aumentar significativamente las tasas de erradicación de la terapia con *H.pylori*.
- En cuanto a la incidencia general de los efectos secundarios, los datos estaban disponibles en nueve ECA (676 participantes en el grupo de administración de suplementos y 712 en el grupo control) y mostraron que la incidencia de efectos secundarios fue significativamente menor en el grupo en el que se administraron probióticos. Disminuyó aproximadamente un 8% en el grupo de suplementación con probióticos en comparación con el grupo control.
- También se evaluaron las incidencias de efectos adversos individuales como náuseas y vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor epigástrico, pérdida del apetito y distensión abdominal, pero sólo se observaron disminuciones significativas en la incidencia de náuseas y vómitos, diarrea y estreñimiento en el grupo de administración de suplementos probióticos. En el resto no se observaron disminuciones significativas.
- Se realizó un análisis de subgrupos el cual mostró que la suplementación con probióticos puede aumentar significativamente las tasas de erradicación en cualquier grupo de edad y población regional incluidas en este estudio. Este análisis también mostró que el uso de cepas múltiples puede ser más beneficioso que el uso de *Lactobacillus* solo con respecto a la incidencia general de efectos secundarios inducidos por el tratamiento.

Las pruebas actuales indican que la administración de suplementos probióticos durante el tratamiento de erradicación de *Helicobacter pylori* puede aumentar las tasas de erradicación y disminuir la incidencia general de eventos adversos relacionados con el tratamiento y la incidencia de algunos síntomas gastrointestinales específicos. Sin embargo, los resultados deben interpretarse con cautela debido a la presencia de heterogeneidad entre los ensayos incluidos en el análisis. Los estudios futuros deben centrarse en aclarar qué cepas de probióticos, dosis y períodos de tratamiento son óptimos para los pacientes con infección por *H. pylori*.¹⁴

5.2 N-ACETIL CISTEÍNA

La N-acetilcisteína (NAC) es un componente del aminoácido L- cisteína y puede ser administrada vía intravenosa u oral. Tras su administración oral, se absorbe y se metaboliza

casi por completo en el intestino delgado y el hígado; sólo una pequeña concentración intacta alcanza la sangre y los tejidos. Los niveles plasmáticos máximos se observan después de menos de una hora; la semivida es de cerca de dos horas y no es detectable en el plasma después de 10-12 horas.¹⁶

Los metabolitos de NAC estimulan la síntesis de glutatión, promoviendo la desintoxicación y actuando principalmente como depuradores de radicales libres de oxígeno, por lo que son antioxidantes. La NAC rompe los enlaces disulfuro de las glucoproteínas del moco, disminuyendo así la viscosidad y el espesor del moco, incluida la capa de moco gástrico. Además, tiene una acción sinérgica con los antibióticos y efectos bactericidas. Con estas características, tiene la capacidad de desestabilizar la estructura de la biopelícula.^{15,16}

Las biopelículas son sistemas biológicos complejos producidos por diversas especies de bacterias. *Helicobacter pylori* produce una matriz polimérica extracelular (polisacáridos, ADN, proteínas y lípidos) con canales de agua como estrategia para superar el estrés ambiental y protegerse a sí mismo. Las colonias de *H. pylori* pueden vivir embebidas en biopelículas de dos formas primarias: espiraloides o cocoides. Las formas espiraloides son cultivables y virulentas, mientras que las formas cocoides son viables, pero no cultivables, latentes y más resistentes a las condiciones ambientales adversas y a los antibióticos.¹⁵

El complejo de la biopelícula permite a los microorganismos adherirse a las superficies y proliferar en condiciones adversas, y también causar infecciones clínicas resistentes al tratamiento. Los datos actuales indican que las biopelículas son responsables de alrededor del 80% de las infecciones crónicas. Las bacterias en las biopelículas son 1000 veces más resistentes a los antibióticos y a las defensas humanas que las de vida libre. Las biopelículas pueden empeorar las tasas de resistencia a los antimicrobianos al retrasar la difusión de los antibióticos, permitir la expresión de la resistencia a los genes, presentar propiedades químicas que deterioran el efecto de algunos antibióticos, producir beta- lactamasas, disminuir el cociente de crecimiento bacteriano (objetivo de algunos antibióticos) y producir especies de oxígeno reactivo.¹⁵

Se realizó un estudio con el fin de evaluar la eficacia y la seguridad de la NAC como tratamiento adyuvante a los antibióticos para la erradicación del *Helicobacter pylori*. Se incluyeron ensayos controlados aleatorios (ECA) de cualquier régimen de antibióticos más NAC, en adultos con infección por *H. pylori*. Para estar incluidos, los ensayos tenían que usar un control que constara del mismo régimen de antibióticos con o sin placebo. Los resultados de interés fueron las tasas de erradicación, y los eventos adversos gastrointestinales, tóxicos y alérgicos.¹⁵

No se sabe si el agregado de NAC a los antibióticos mejora la tasa de erradicación del *H. pylori* en comparación con el agregado de placebo o ninguna NAC. Debido a la heterogeneidad clínica, estadística y metodológica encontrada en los estudios incluidos, y la incertidumbre observada al analizar los subgrupos de tratamiento, cualquier efecto beneficioso posible de la NAC debe considerarse de forma cautelosa. Al igual ocurre con los efectos adversos, no hubo informe de eventos adversos tóxicos en los estudios incluidos.¹⁵

Deben realizarse estudios clínicos aleatorios amplios y bien diseñados adicionales con estándares de informe adecuados y una recolección apropiada de los resultados de la eficacia y la seguridad, en especial para los regímenes de antibióticos recomendados actuales.¹⁵

5.3 PAEPALANTINA DE ISOCUMARINA

Las cumarinas componen un grupo de compuestos naturales que se encuentran en diversas fuentes naturales, concretamente la paepalantina de isocumarina es aislada de los capítulos de *Paepalanthus bromelioides*, y presentan un excelente potencial farmacéutico, presentando actividad antiinflamatoria, antioxidante, antimicrobiana, anticoagulante, antitumoral y antiviral, entre otras.^{21,22}

Se realizó un estudio con el objetivo de investigar el efecto de la paepalantina sobre la viabilidad y morfología de *H.pylori*, realizando análisis *in vitro* e *in silico* de posibles dianas moleculares. La paepalantina mostró una concentración mínima inhibitoria (CMI) de 128 µg/mL y una concentración bactericida mínima (CMB) de 256µg/mL, como podemos observar en la *Figura 3*.²³

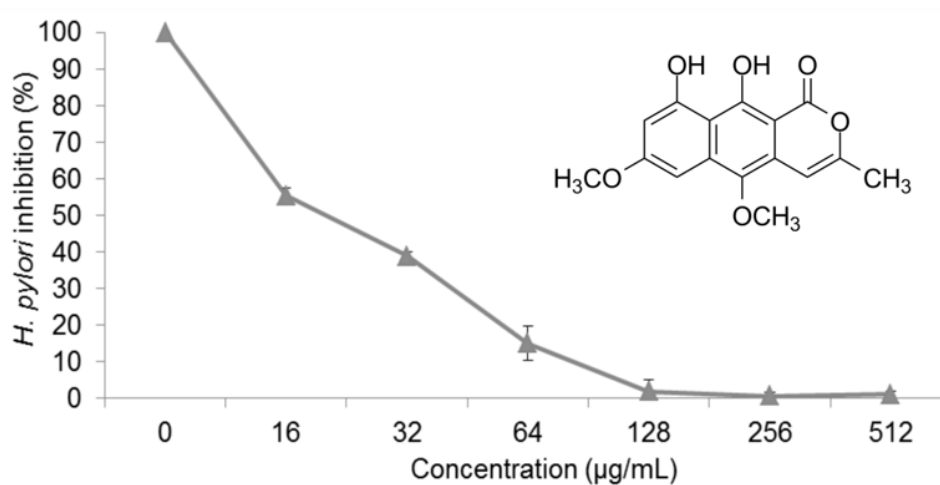


Figura 3: Efecto de la paepalantina sobre el crecimiento de *H.pylori* después de 72 h de incubación²³

Los estudios de estructura-actividad con cumarinas sugieren que la presencia de actividad antimicrobiana está directamente relacionada con la lipofilia y la estructura plana de la molécula.

La microscopía electrónica de barrido (SEM) reveló cambios morfológicos significativos de la célula bacteriana como respuesta a una sub-CMI de la paepalantina, lo que sugiere una inhibición de la proteína fijadora de penicilina (PBP). Se realizaron estudios *in silico* (vía simulación computacional) para estudiar los modos de unión de la paepalantina en sitios de unión de PBP, explorando los sitios activos y alostéricos. Los datos del presente estudio indican que la paepalantina presenta una actividad anti-*H.pylori* significativa, muy probablemente al inhibir la síntesis de proteínas de membrana. Por lo tanto, la paepalantina puede ser una molécula prometedora para el tratamiento y la prevención de enfermedades causadas por *Helicobacter pylori*.²³

5.4 NANOPARTÍCULAS DE POLÍMEROS LIPÍDICOS (LPN)

Existen unas nuevas nanopartículas de polímeros lipídicos (LPN) para superar tanto la obstrucción de la biopelícula, como de las capas de mucosidad. Para la síntesis de estas LPN se emplearon nanopartículas de quitosano (CS NPs) como núcleo, y una bicapa lipídica que

contiene rhamnolípidos (RHL) como cubierta. La superficie de la cubierta de las LPNs se modificó con DSPE-PEG2000 con el fin de mejorar la hidrofilia.²⁵

La claritromicina, fármaco de primera línea para la infección por *H. pylori*, se encapsuló en las LPN. Las LPNs, especialmente aquellas en cuya formulación se utilizó el 100% de RHL como cubierta lipídica, mostraron una excelente capacidad de erradicación de la biopelícula de *H. pylori*, lo que se reflejó principalmente en la reducción significativa de la biomasa y viabilidad de la biopelícula, la destrucción de su estructura y la eliminación de las sustancias poliméricas extracelulares (EPS).²⁵

Las actividades anti-biopelícula de las LPNs están relacionadas con:

- El efecto perturbador de la RHL en la matriz de la biopelícula
- Los efectos antibacterianos de la claritromicina y las nanopartículas de quitosano en las bacterias de la biopelícula
- Los efectos inhibitorios de las nanopartículas de quitosano y la RHL en la adhesión de las bacterias y la formación de la biopelícula. Además, los LPNs PEGilados podrían penetrar rápidamente a través del moco sin interactuar con las mucinas y erradicar eficazmente la biopelícula de *H. pylori* debajo de la capa de moco.²⁵

Así las NPL, se tratan de un enfoque novedoso que contienen fármacos que podrían penetrar a través de las capas mucosas y erradicar eficazmente la biopelícula de *H. pylori*.

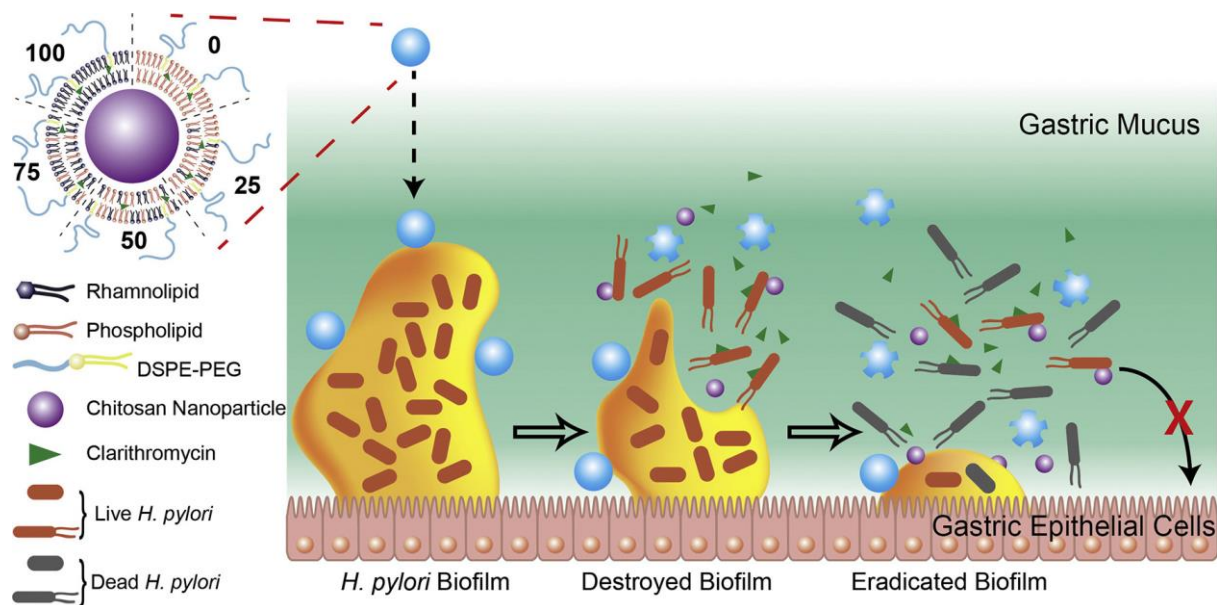


Figura 4: Mecanismo de acción de las LPN ²⁵

5.5 ISOTIOCIANATO DE SULFORAFANO

El isotiocianato de sulforafano es abundante en los brotes de brócoli en forma de su precursor glucosinolato, es rico en antioxidantes y tiene una potente actividad antibacteriana.²⁷

Se realizó un estudio con ratones hembra infectados con *H.pylori* cepa 1 de Sydney, a los que se les administró un tratamiento oral con brotes de brócoli ricos en isotiocianato de sulforanato, lo que redujo la colonización bacteriana gástrica, atenuó la expresión del factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) e interleucina-1 β (IL-1 β) en la mucosa, lo que produjo una disminución de la inflamación del cuerpo gástrico.^{27,28}

Paralelamente, se realizó otro estudio con pacientes infectados con *H.pylori*, a los que se les asignó aleatoriamente a la alimentación brotes de brócoli o brotes de alfalfa (los cuales no contienen isotiocianato de sulforafano), estos últimos como placebo. En los pacientes tratados con brotes de brócoli disminuyeron los niveles de ureasa y el antígeno de *H.pylori* en heces.²⁸

Así, la evidencia complementaria en ratones y humanos sugiere que el sulforafano puede tener tanto un efecto antibacteriano directo sobre *H.pylori*, lo que conduce a una reducción de la gastritis, como un efecto indirecto al aumentar la respuesta de los mamíferos a la citoprotección. No consigue erradicar la bacteria completamente, pero si la infección y la inflamación en las paredes estomacales por lo que se reducirá también la aparición de úlceras y gastritis. Los hallazgos de este estudio sugieren que el sulforafano es prometedor tanto como agente antibacteriano dirigido contra *H.pylori* y como agente dietético preventivo contra el desarrollo de cáncer gástrico humano.²⁸

5.6 VITAMINA C

La vitamina C (ácido ascórbico) es un micronutriente no esencial, potente y soluble en agua, que puede neutralizar una amplia gama de pro-oxidantes, debido a su bajo potencial REDOX. Funciona como antioxidante biológico, reductor del estrés oxidativo, factor en la función inmunológica y en la activación de enzimas y como cofactor en la biosíntesis de colágeno, catecolaminas y hormonas peptídicas. Existe en dos formas principales: forma reducida (ácido ascórbico) y forma oxidada (ácido dehidroascórbico), las cuales pueden ser interconvertibles. La forma reducida es beneficiosa para eliminar los radicales libres y es más estable, ya que no presenta la tendencia a hidrolizarse y deshidratarse espontáneamente como ocurre con la forma oxidada. Este mecanismo es esencial para inhibir el crecimiento de *H.pylori*.^{29, 30}

En cuanto a sus funciones ya mencionadas, destacamos que la vitamina C ayuda en la activación del sistema inmunológico; durante la inflamación debida a una infección, los transportadores activos de vitamina C aumentan la afluencia de esta hasta 100 veces en comparación con la presente en el plasma. Como resultado, la concentración plasmática de vitamina C puede reducirse durante la infección. Así, los estudios demuestran que el envejecimiento del sistema inmunitario puede revertirse mediante la administración de suplementos de vitamina C.^{31, 32}

También cabe mencionar la función que realiza sobre la ureasa, que es el factor de virulencia requerido por *H.pylori* para la supervivencia en ambientes ácidos; el aumento de la vitamina C lleva a la reducción del níquel de la enzima ureasa (*Figura 5*).³³

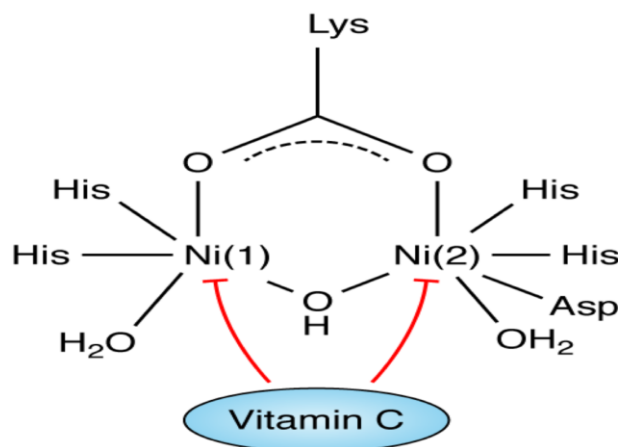


Figura 5: estructura de la ureasa y papel de la vitamina C como inhibidor³³

Además, actúa como cofactor de para sintetizar el colágeno tipo IV, necesario para la síntesis de la lámina propia del revestimiento del estómago, de tal forma que la ausencia de vitamina C permite una fácil penetración de *H.pylori* (Figura 6).³³

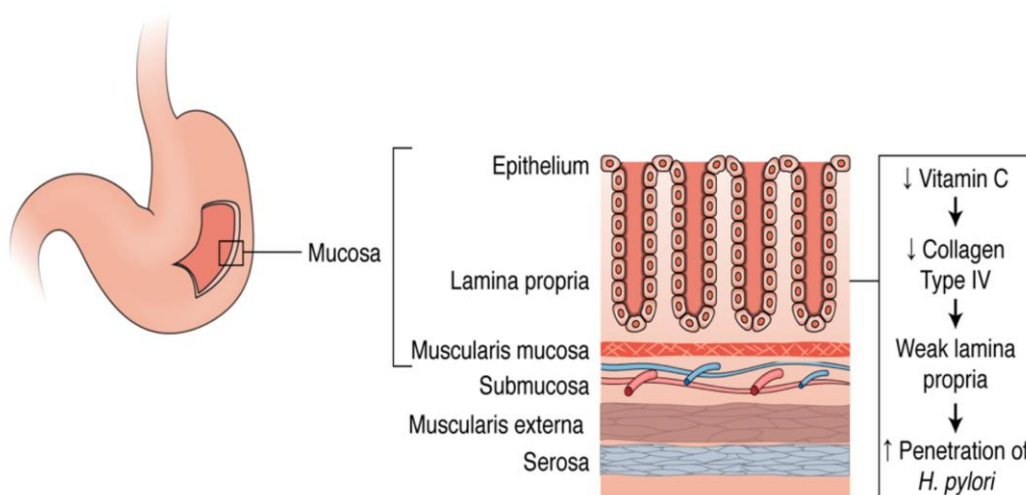


Figura 6: Papel de la vitamina C en la síntesis de colágeno

En cuanto a las prostaglandinas, cabe mencionar que la vitamina C produce un alto grado de síntesis de estas, lo que se relaciona con una alta defensa contra agentes bacterianos como *H.pylori*.³⁰

En lo que se refiere a las dosis recomendadas de vitamina C para el tratamiento de *H.pylori*, se realizó un estudio en el que los dos grupos recibieron amoxicilina 1 g con metronidazol 500 mg y bismuto 240 mg con omeprazol 40 mg; el segundo grupo recibió 500 mg adicionales de vitamina C. Los resultados mostraron que el 78% de los individuos del grupo que recibió la vitamina C adicional fueron capaces de erradicar *H.pylori* en comparación con el 48,8% de los individuos del grupo que no la recibió.^{33,34}

Sin embargo, estudios adicionales muestran que la vitamina C, si se agrega con el régimen de terapia triple, podría no mejorar la tasa de erradicación de *H.pylori*. La incapacidad de estos estudios para obtener una correlación positiva entre la erradicación de *H.pylori* y la vitamina C podría atribuirse a una dosis particularmente baja, una corta duración del tratamiento o al

incumplimiento de los protocolos de tratamiento con vitamina C por parte de los pacientes. Se necesita una investigación adicional para llegar al protocolo adecuado; aun así, aunque la capacidad preventiva y terapéutica de la vitamina C está significativamente subinvestigada, los estudios actuales han establecido una clara correlación positiva entre los niveles de la vitamina C y la capacidad del organismo para combatir las infecciones por *H.pylori*.^{33,35}

6. CONCLUSIÓN

Actualmente existe un elevado número de nuevas terapias para el tratamiento de *Helicobacter pylori*, aunque es necesario la combinación de estas con el tratamiento clásico ya que por ellas mismas no son capaces de combatir la bacteria.

En el caso de la N-acetil cisteína, es necesario realizar estudios clínicos aleatorios amplios y bien diseñados para confirmar si su agregación a la terapia antibiótica clásica mejora la tasa de erradicación, ya que en los actuales existe una gran heterogeneidad clínica, estadística y metodológica. Lo mismo ocurre con la vitamina C, para la que es necesario realizar más estudios que investiguen su capacidad preventiva y terapéutica.

En cuanto a la paepalantina de isocumarina, puede tratarse de una molécula prometedora para el tratamiento y prevención de enfermedades causadas por *H.pylori*.

No obstante, de las nuevas terapias, la más prometedora son los probióticos, los cuales han demostrado un aumento significativo en la tasa de erradicación y una disminución de los efectos secundarios cuando son administrados junto con la terapia antibiótica clásica. A pesar de esto, deben realizarse estudios futuros con el fin de aclarar qué cepas de probióticos, dosis y periodos de tratamiento son óptimos, ya que hasta la fecha no existen datos suficientes que confirmen su eficacia

7. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Romero C, R. Microbiología y Parasitología Humana: Bases etiológicas de las enfermedades infecciosas y parasitarias. Editorial Médica panamericana. 2007, p. 483-486.
- (2) Murray P., Rosenthal K., Pfaller M. Microbiología Médica. Séptima edición. Elsevier Mosby, p.283-286.
- (3) Kao C-Y, Sheu B-S, Wu J-J. Helicobacter pylori infection: An overview of bacterial virulence factors and pathogenesis. Biomedical Journal. 2016, p.14-23
- (4) Forbes B., Sahn D., Weissfeld A. Bailey & Scott. Diagnóstico Microbiológico. Editorial médica panamericana. 2009, p. 499-500
- (5) Sjomina O., Pavlova J., Niv Y., Leja M. Epidemiology of helicobacter pylori infection. 2018 John Wiley & Sons Ltd. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/hel.12514>
- (6) Lorenzo P., Moreno A., Leza J.C, Lizasoain I, Moro M.A, Portolés A. Velazquez. Farmacología Básica y Clínica. Editorial Médica Panamericana. 2018, p. 549-559
- (7) Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/66644/66644_ft.pdf

- (8) Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/62223/FichaTecnica_62223.html.pdf
- (9) Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/64590/FT_64590.pdf
- (10) Vademecum. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-tetraciclina-j01aa07>
- (11) Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/73318/73318_ft.pdf
- (12) Muhan U., Shan Y., Jiagi D., Qiong Y., Chun Y., Guodong X., Xian Z. Efficacy of Probiotic Supplementation Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. 2019
- (13) Goderska K., Agudo S., Alarcon T. *Helicobacter pylori* treatment: antibiotics or probiotics. 2018
- (14) LÜ M., Shan Y., Deng J., Yan Q., Yang C., Xia G., Zhou X. efficacy of probiotic Supplementation Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. 2016
- (15) Fontes L., Martimbianco A., Zanin C., Riera R. N- acetilcisteíne as an adjuvant therapy for *Helicobacter pylori* eradication. 2019
- (16) Xie C., Yi J., Lu J., Nie M., Huang M., Rong J., Zhu Z., Chen J., Zhou X., Li B., Chen H., Lu N., Shu X. N-Acetylcysteine Reduces Ros- Mediated Oxidative DNA Damage and PI3K/Akt Pathway Activation Induced by *Helicobacter pylori* infection. 2018
- (17) Agudo S., Alarcon T., Urruzuno P., Martinez T., Lopez-Brea M. Detection of *Helicobacter pylori* and clarithromycin resistance in gastric biopsies of pediatric patients by using a commercially available real-time polymerase chain reaction after NucliSens semiautomated DNA extraction. 2010
- (18) Dore M., Bibbò S., Pes G., Francavilla R., Graham D. Role of Probiotics in *Helicobacter pylori* Eradication: Lessons from a Study of *Lactobacillus reuteri* Strains DSM 17938 and ARCC PTA 6475 (Gastrus ®) and a Proton- Pump Inhibitor. 2019
- (19) Gotteland M., Brunser O., Cruchet S. systematic review: are probiotics use in controlling gastric colonozation by *Helicobacter pylori*? 2006
- (20) Kim T., Hur J., Yu M., Cheigh C., Kim K., Hwang J., Pyun Y. Antagonism of *Helicobacter pylori* by bacteriocins of lactic acid bacteria. 2003
- (21) Devienne, K., Cálgaro-Helena, A., Dorta, D., Prado, I., Raddi, M., Vilegas, W., Uyemura, S., Santos, A., Curti, C. Antioxidant activity of isocoumarins isolated from *Paepalanthus bromelioides* on mitochondria. *Phytochemistry*
- (22) Kitagawa, R., Raddi, M., Khalil, N., Vilegas, W., da Fonseca, L. Effect of the isocoumarin paepalantine on the luminol and lucigenin amplified chemiluminescence of rat neutrophils. *Biol. Pharm. Bull.* 2003
- (23) Damasceno L., Rodriguez R., Gonçalves R., Kitagawa R. Anti-*Helicobacter pylori* Activity of Isocoumarin Paepalantine: Morphological and Molecular Docking Analysis. 2019
- (24) Abu-Qatouseh, L., Abu-Sini, M., Mayyas, A., Al-Hiari, Y., Darwish, R., Aburjai, T. Synthesis of New Nitrofluoroquinolone Derivatives with Novel Anti-Microbial Properties against Metronidazole Resistant *H. pylori*. *Molecules* 2017
- (25) Pengyu L., Xiaonan C., Yuanna S., Huatian L., Yiqing Z., Gang Y., Pinhg H., Haiyan H. Mucus penetration enhanced lipid polymer nanoparticles improve the eradication rate of *Helicobacter pylori* biofilm. 2019
- (26) Hu Y., Zhu Y., Lu N-H. Novel and Effective Therapeutic Regimens for *Helicobacter pylori* in an Era of Increasing Antibiotic Resistance. 2017

- (27) Zamani M., Ebrahimitabar F., Zamani V., Miller W., Alizadeh-Navaei R., Shokri-Shirvani J. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. 2018
- (28) Fahey J., Zalcman A., Talalay P. The chemical diversity and distribution of glucosinolates and isothiocyanates among plants. 2001
- (29) Yanaka A., W. Fahey J., Fukumoto A., Nakayama M., Inoue S., Zhang S., Tauchi M., Suzuki H., Hyodo I., Yamamoto M. Dietary Sulforaphane-Rich Broccoli Sprouts Reduce Colonization and Attenuate Gastritis in *Helicobacter pylori*-Infected Mice and Humans. 2009
- (30) Tharmalingam N, Kim SH, Park M. Inhibitory effect of piperine on *Helicobacter pylori* growth and adhesion to gastric adenocarcinoma cells. *Infect Agent Cancer*. 2014
- (31) Demirci H., Ilikhan SU., Ozturk K. Influence of vitamin C and E supplementation on the eradication rates of triple and quadruple eradication regimens in *Helicobacter pylori* infection. *Turk J Gastroenterol*. 2016
- (32) Cisternas P., Silva-Alvarez C., Martínez F. The oxidized form of vitamin C, dehydroascorbic acid, regulates neuronal energy metabolism. *J Neurochem*. 2014
- (33) Deleidi M, Jaggle M, Rubino G. Immune aging, dysmetabolism, and inflammation in neurological diseases. *Front Neurosci Neuropharmacol*. 2015
- (34) Mobley H., Mendz G., Hazell S. Urease. *Helicobacter pylori* Physiology and Genetics. 2016
- (35) Zojaji H., Talaie R., Mirsattari D. The efficacy of *Helicobacter pylori* eradication regimen with and without vitamin C supplementation. 2009
- (36) Hussain A., Tabrez E., Peela J., Honnavar P. Vitamin C: A Preventative, Therapeutic Agent Against *Helicobacter pylori*. 2018