

# ADYUVANTES AL TRATAMIENTO ERRADICADOR PARA LA INFECCIÓN POR *H. PYLORI*

*Adjuvants to eradication treatment for H. Pylori infection*

**Ontanilla Clavijo G**

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCÍO. SEVILLA.

## Resumen

La suplementación del tratamiento antibiótico frente a *Helicobacter pylori* con probióticos es una estrategia emergente. Su uso como adyuvantes del tratamiento parte como una necesidad frente a la evidencia de que los tratamientos más habituales muestran en algunos casos bajas tasas de erradicación y efectos secundarios que pueden comprometer la adherencia y por tanto su eficacia. Las ventajas de los probióticos son varias, tales como su seguridad, su capacidad inmunomoduladora así como su acción competitiva contra patógenos. No obstante, a pesar de haber demostrado mejorar las tasas de erradicación y disminuir los efectos adversos en algunos ensayos clínicos, son precisos más estudios para afianzar dichas conclusiones.

**Palabras clave:** adyuvantes, probióticos, *H.pylori*.

## Abstract

Supplementing antibiotic treatment for *Helicobacter pylori* with probiotics is an emerging strategy. Its use as an adjuvant to treatment is based on the need for evidence that the most common treatments show low eradication rates and side effects that can compromise adherence and therefore effectiveness in some cases. The advantages of probiotics are several, such as their safety, their immunomodulatory capacity and their competitive action against pathogens. However, despite having shown an improvement in eradication rates and a reduction in adverse effects in some clinical trials, more studies are needed to solidify these conclusions.

**Keywords:** adjuvants, probiotics, *H.pylori*.



**Guillermo Ontanilla Clavijo**  
Hospital Universitario Virgen Del Rocío. Sevilla.  
g.ontanilla.clavijo@gmail.com

## Introducción

La suplementación del tratamiento antibiótico frente a *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) con probióticos es una estrategia emergente<sup>1</sup>. Estos se definen como microorganismos vivos que administrados en cantidades suficientes pueden tener efectos beneficiosos para la salud de los individuos.

El empleo de estos productos como adyuvantes del tratamiento parte como una necesidad frente a la evidencia de que los tratamientos más habituales, ya sean la combinación de un inhibidor de la bomba de protones (IBP) con amoxicilina, claritromicina con o sin metronidazol o con terapia cuádruple con bismuto, muestran en algunos casos bajas tasas de erradicación y efectos secundarios que pueden comprometer la adherencia y, por tanto, su eficacia.

Las ventajas de los probióticos son varias, tales como su seguridad, su capacidad inmunomoduladora así como su acción competitiva contra patógenos. Estas propiedades los han convertido en una herramienta en el tratamiento de enfermedades gastrointestinales<sup>2,3</sup>. Aunque la mayor parte los probióticos colonizan el intestino en humanos, algunas especies como *Lactobacillus* spp. pueden colonizar el estómago, pudiendo competir directamente contra *H.pylori*<sup>4</sup>. Asimismo, el uso de probióticos junto con la terapia antibiótica clásica parece haber demostrado mejorar las tasas de erradicación y disminuir los efectos adversos en algunos ensayos clínicos, aunque son precisos más estudios para afianzar dichas conclusiones<sup>5</sup>.

### ¿Por qué es tan difícil eliminar *H. pylori*?

Los antibióticos con actividad frente al patógeno in vitro tienen a ser inestables en medios ácidos, por lo que es difícil mantener concentraciones suficientemente altas en la cámara gástrica para eliminar a la bacteria<sup>6</sup>. Es por ello que en esta infección sean precisas combinaciones antibióticas múltiples junto con supresores del ácido gástrico, como los inhibidores de la bomba de protones (IBP).

A las dificultades propias del medio natural donde vive este particular patógeno se une el progresivo aumento de la resistencia frente a los antibióticos más utilizados. Por ejemplo, en China la tasa de resistencia de *H.pylori* a

metronidazol ha aumentado un 50% entre 2000 y 2014 y la resistencia a claritromicina ha pasado del 14'8% al 52'6% en el mismo periodo. Esto ha provocado fallos de erradicación hasta en un 20% de los pacientes en algunos países<sup>7</sup>. En Andalucía recientemente se ha comprobado que la tasa de resistencia a claritromicina está en torno al 17%<sup>8</sup>.

Por último, los efectos secundarios generados por los antibióticos disminuyen la adherencia y por ende la eficacia de los tratamientos<sup>9</sup>.

La respuesta a esta pregunta es la que nos hace contemplar la necesidad de adyuvantes al tratamiento que potencien la eficacia de las terapias clásicas.

## Probióticos y *H. pylori*: Mecanismos de acción

Múltiples estudios in vitro han demostrado la capacidad de determinados probióticos para, a través de diferentes mecanismos, impedir el crecimiento de *H. pylori*.

### 1.- Sustancias antibacterianas

Existen evidencias científicas que han demostrado que determinadas especies bacterianas son capaces de producir ácido láctico y ácidos grasos de cadena corta, los cuales, son capaces de tener actividad antibacteriana. Esta acción la realizan acidificando el citoplasma de *H. pylori* y facilitando la acumulación de aniones tóxicos para la misma<sup>10</sup>. Asimismo, en otros casos determinados probióticos producen bacteriocinas, que no son más que péptidos capaces de inhibir el crecimiento de este patógeno, como *Lactobacillus bulgaricus*<sup>11</sup>. Por último, *Lactobacillus reuteri* produce una sustancia antibacteriana llamada reuterina capaz de inhibir la proliferación de *H.pylori*<sup>12</sup>.

### 2.- Inhibición de la adhesión

Determinados probióticos compiten con *H. pylori* por los sitios de unión de las células epiteliales, como así hacen *Lactobacillus reuteri* o *Saccharomyces boulardii*<sup>13,14</sup>.

### 3.- Mejora de la barrera mucosa

Mediante el aumento de la producción de proteína implicadas en las “tight-junction” celulares o aumentando la expresión de la secreción mucosa, algunos probióticos pueden ayudar al organismo a detener la invasión de la pared gástrica.

### 4.- Modulación de la respuesta inmune

La respuesta inflamatoria que desencadena *H.pylori* en la mucosa no suele acabar con la infección sino que acaba perpetuándola. Existen pruebas de que determinados probióticos son capaces de reducir la expresión de interleuquinas e interrumpir determinadas cascadas inflamatorias, modulando por tanto dicha respuesta inflamatoria<sup>15,16</sup>.

### Evidencia clínica: ¿mito o realidad?

Así como en otras patologías, existen multitud de estudios respecto a los probióticos y *H. pylori*. En este caso vuelve a cumplirse una norma, que es la baja calidad de la evidencia, dada la cantidad de ensayos clínicos con diferentes productos y la amplia heterogeneidad, lo que dificulta sobremanera la realización de recomendaciones. La herramienta científica que nos permite extraer respuestas de tan basto número de estudios son los metanálisis.

En este sentido, primero de todo cabe señalar el realizado por Losurdo G. *et al*, en el que de un total de 1537 estudios seleccionaron 11 para su evaluación<sup>17</sup>. Se trataba de ensayos clínicos en los que se habían utilizado probióticos como único tratamiento frente a *H.pylori* comparándolo frente a placebo. La conclusión de dicho análisis fue que el uso de probióticos permitió erradicar *H.pylori* de media en el 14% de los pacientes, siendo menos eficaces aquellos que empleaban una única cepa bacteriana, y debiendo mencionar que en 6 de los artículos la tasa de erradicación fue del 0%. De este metanálisis podría confirmarse que como ya venían demostrando los estudios *in vitro*, los probióticos puedan tener cierta actividad antibacteriana *in vivo*.

La evidencia clínica de su posible utilidad en la erradicación de *H. pylori* emana de ensayos clínicos en los que se emplearon como adyuvantes al tratamiento. El metanálisis publicado por McFarlan *et al*. muestra un riesgo relativo de erradicar *H.pylori* cuando se usaban probióticos de 1,12(CI 95% 1,08-1,17) siendo el NNT 10,2<sup>18</sup>. Este artículo incluyó 19 ensayos clínicos con un total de 2730 pacientes, analizando 20 brazos de tratamiento con 6 mezclas diferentes de probióticos. De estos 6 grupos, solo 4 mostraron eficacia clínica: *L. acidophilus/B. animalis* (RR 1.16, 95% CI 1.05–1.28), *L. helveticus/L. rhamnosus* (RR 1.15, 95% CI 1.06–1.25), *L. acidophilus/B.longum/E. faecalis* (RR 1.17, 95% CI 1.04–1.31) y una mezcla de 8 cepas (RR 1.21, 95% CI 1.07–1.36).

Estos resultados estuvieron en parte condicionados por el tipo de tratamiento erradicador elegido, ya fuese triple o cuádruple terapia. En los pacientes tratados con triple terapia, la media de erradicación en el grupo control fue de un 74% y solo dos combinaciones probióticas mejoraron dichas tasas: *L. helveticus/L. rhamnosus*(96%) y *L. acidophilus/B. animalis* (92%). En los 5 ensayos clínicos en los que se utilizó terapia cuádruple, el uso de combinaciones probióticas elevó la tasa de erradicación en la cuádruple concomitante del 81% al 91%, y en la secuencial del 87% al 91%.

En 2016, otro metanálisis publicado apoya los resultados comentados, dado que demostró, tras el análisis de 13 ensayos clínicos con un total de 2306 pacientes, que el uso de probióticos aumentó las tasa de erradicación en torno a un 11%, con un RR de 1,15(95% CI 1,1-1,2 p<0,0001)<sup>19</sup>. En cuanto a los subgrupos de tratamiento, se demostró utilidad en él aquellos pacientes con triple terapia pero no en aquellos con terapia cuádruple. Respecto a las cepas bacterianas utilizadas tanto *Lactobacillus* solo como otras combinaciones probióticas mostraron mejorar los resultados de la terapia antibiótica. Este estudio también analizó la duración de la suplementación probiótica y el momento de su administración. La administración de probióticos durante 7, 14 o 28 días o antes, durante o después del tratamiento, demostró ser beneficiosa para la erradicación.

Otro aspecto a considerar son los efectos adversos(EA) secundarios a las terapias erradicadoras. Ambos metanálisis dedican a una sección a este punto y se demuestra una reducción de la incidencia de EA del 8% al 25%, dependiendo

de los antibióticos elegidos, siendo la diarrea el EA que más redujo su incidencia cuando se utilizaban probióticos.

### ¿Qué nos dicen las guías clínicas?

A pesar de toda la evidencia publicada, las diferentes guías clínicas sobre tratamiento de *Helicobacter* siguen resistiéndose a recomendar el uso de probióticos de forma sistemática, analicemos por qué.

La IV Conferencia Española de Consenso sobre el tratamiento de *H. pylori* no recomienda el uso de probióticos, a pesar de reconocer que existe una sólida evidencia científica que demuestra la reducción de eventos adversos y la mejora en las tasas de erradicación<sup>20</sup>. Dicha recomendación está basada en los resultados de un metanálisis publicado en 2014 en *Plos One*, en el que se demostraba que en tratamientos con eficacia superior al 80% la suplementación probiótica no era de utilidad respecto a la tasa de erradicación. Estos resultados siguen confirmándose en el estudio publicado en la misma revista en 2016. Al ser la terapia cuádruple concomitante la primera elección en dicha guía y tener esta una eficacia superior a dicho 80%, se desestima el empleo de probióticos. No se tiene en cuenta en esta guía la posibilidad de reducir efectos adversos con la utilización de los mismos.

El documento de consenso MaastrichV / Florence publicado en *Gut* en 2017 sí recomienda el uso de determinadas cepas probióticas, *Saccharomyces boulardii*, con el fin de evitar efectos adversos de la terapia erradicadora, con un nivel de evidencia moderado y un grado de recomendación fuerte<sup>21</sup>. En cuanto al posible beneficio en las tasas de erradicación, este consenso invita a huir de indicaciones generales sobre probióticos, dando una recomendación débil sobre el uso de determinadas cepas bacterianas como *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *S. boulardii*.

El consenso de Toronto de 2016 tampoco recomienda el uso de probióticos ni con fin de aumentar eficacia del tratamiento ni para disminuir efectos adversos<sup>22</sup>. Los motivos son similares a los de otras guías clínicas, la baja calidad de la evidencia.

Por último, la guía clínica italiana publicada en 2015, aunque reconoce que no existe clara evidencia de mejora en las tasas de erradicación con el uso de probióticos, sí da una recomendación al respecto, indicando que algunos probióticos pueden disminuir la incidencia de efectos secundarios derivados del tratamiento antibiótico<sup>23</sup>.

### Conclusiones

*La evidencia disponible respecto a los probióticos nos indica que, aunque puedan ser eficaces frente a H.pylori en estudios in vitro, cuando se han realizado estudios clínicos, su utilidad para elevar los porcentajes de erradicación está limitada a tratamientos con baja eficacia per se, ya en desuso. El papel de los mismos quedaría limitado a paliar los efectos secundarios de estas terapias en casos concretos, siendo reconocido así por varias guías clínicas internacionales para determinadas especies concretas (Lactobacillus, Bifidobacterium y S. boulardii).*

### Bibliografía

1. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am. J. Gastroenterol.* 2017, 112, 212–239.
2. Yang J, Yang H. Non-antibiotic therapy for *Clostridioides difficile* infection: A review. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2019, 56, 493–509.
3. Yang J, Yang H. Antibacterial Activity of *Bifidobacterium breve* Against *Clostridioides difficile*. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2019, 9, 288.
4. Ryan KA, Jayaraman T, Daly P, Canchaya C, Curran S, Fang F, Quigley EM, O'Toole PW. Isolation of *Lactobacilli* with probiotic properties from the human stomach. *Lett. Appl. Microbiol.* 2008, 47, 269–274.
5. Szajewska H, Horvath A, Piwowarczyk A. Meta-analysis: the effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010; 32:1069±1079.

6. Talebi Bezin Abadi A. *Helicobacter pylori* treatment: New perspectives using current experience. *J. Glob. Antimicrob. Resist.* 2017, 8, 123–130.
7. De Francesco V, Giorgio F, Hassan C, Manes G, Vannella L, Panella C, et al. Worldwide *H. pylori* antibiotic resistance: a systematic review. *J Gastrointest Liver Dis.* 2010; 19: 409±414.
8. Navarro Jarabo JM, Fernández Sánchez F, Fernández Moreno N, Hervas Molina AJ, Casado Cabllero F, Puente Gutiérrez JJ et al. Prevalence of Primary Resistance of *Helicobacter pylori* to Clarithromycin and Levofloxacin in Southern Spain. *Digestion.* 2015 Jul 30;92(2):78–82.
9. Megraud F, Coenen S, Versporten A, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut* 2013; 62: 34–42.
10. Poppi LB, Rivaldi JD, Coutinho TS, Astolfi-Ferreira CS, Ferreira, AJP, Mancilha IM. Effect of *Lactobacillus* sp isolates supernatant on *Escherichia coli* O157:H7 enhances the role of organic acids production as a factor for pathogen control. *Pesqui. Veterinária Bras.* 2015, 35, 353–359.
11. Boyanova L, Gergova G, Markovska R, Yordanov D, Mitov I. Bacteriocin-like inhibitory activities of seven *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* strains against antibiotic susceptible and resistant *Helicobacter pylori* strains. *Lett. Appl. Microbiol.* 2017, 65, 469–474.
12. Urrutia Baca VH, Escamilla Garcia E, de la Garza-Ramos, MA, Tamez Guerra P, Gomez Flores R, Urbina Rios CS. In Vitro antimicrobial activity and downregulation of virulence gene expression on *Helicobacter pylori* by reuterin. *Probiotics Antimicrob. Proteins* 2018, 10, 168–175.
13. Mukai T, Asasaka T, Sato E, Mori K, Matsumoto M, Ohori H. Inhibition of binding of *Helicobacter pylori* to the glycolipid receptors by probiotic *Lactobacillus reuteri*. *Fems Immunol. Med Microbiol.* 2002, 32, 105–110.
14. Sakarya S, Gunay N. *Saccharomyces boulardii* expresses neuraminidase activity selective for alpha2,3-linked sialic acid that decreases *Helicobacter pylori* adhesion to host cells. *APMIS* 2014, 122, 941–950.
15. Yang Y-J, Chuang C-C, Yang H-B, Lu C-C, Sheu B-S. *Lactobacillus acidophilus* ameliorates *H. pylori*-induced gastric inflammation by inactivating the Smad7 and NFkB pathways. *BMC Microbiol.* 2012, 12, 38.
16. Thiraworawong T, Spinler JK, Werawatganon D, Klaikeaw N, Venable SF, Versalovic J, Tumwasorn S. Anti-inflammatory properties of gastric-derived *Lactobacillus plantarum* XB7 in the context of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2014, 19, 144–155.
17. Losurdo G, Cubisino R, Barone M, Principi M, Leandro G, Ierardi E, Di Leo A. Probiotic monotherapy and *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review with pooled-data analysis. *World J Gastroenterol* 2018; 24(1): 139-149.
18. McFarland LV, Huang Y, Wang L, et al. Systematic review and meta-analysis: Multi-strain probiotics as adjunct therapy for *Helicobacter pylori* eradication and prevention of adverse events. *United European Gastroenterol J.* 2016 Aug;4(4):546–61.
19. LUË M, Yu S, Deng J, et al. Efficacy of Probiotic Supplementation Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS ONE* 2016 11(10): e0163743.
20. Gisbert JP, Molina-Infante J, Amador J, et al. IV Spanish Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection treatment. *Gastroenterol Hepatol.* 2016 Dec;39(10):697-721.
21. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morainet CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017;66:6–30.
22. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, et al. The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults. *Gastroenterology.* 2016 Jul;151(1):51-69.e1
23. Zagari RM, Romano M, Ojetti V, et al. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Italy: The III Working Group Consensus Report 2015. *Dig Liver Dis.* 2015 Nov;47(11):903-12.