



# **DEL ESTÓMAGO AL CEREBRO: POSIBLE VÍNCULO ENTRE EL HELICOBACTER PYLORI Y LA ENFERMEDAD DE PARKINSON**

**FROM THE STOMACH TO THE BRAIN: POSSIBLE  
CONNECTION BETWEEN HELICOBACTER PYLORI  
AND PARKINSON'S DISEASE**

**UNIVERSIDAD DE CANTABRIA - FACULTAD DE ENFERMERÍA  
GRADO EN ENFERMERÍA  
TRABAJO FIN DE GRADO  
CURSO 2024/2025**

**AUTORA: ANA FERNÁNDEZ CHAGARTEGUI**

**DIRECTORA: REBECA ABAJAS BUSTILLO**

## **AVISO RESPONSABILIDAD UC**

"Este documento es el resultado del Trabajo Fin de Grado de un alumno, siendo su autor responsable de su contenido.

Se trata por tanto de un trabajo académico que puede contener errores detectados por el tribunal y que pueden no haber sido corregidos por el autor en la presente edición.

Debido a dicha orientación académica no debe hacerse un uso profesional de su contenido.

Este tipo de trabajos, junto con su defensa, pueden haber obtenido una nota que oscila entre 5 y 10 puntos, por lo que la calidad y el número de errores que puedan contener difieren en gran medida entre unos trabajos y otros,

La Universidad de Cantabria, el Centro, los miembros del Tribunal de Trabajos Fin de Grado, así como el profesor tutor/director no son responsables del contenido último de este Trabajo."

## ÍNDICE

ABSTRACT .....	4
ESTADO ACTUAL Y JUSTIFICACIÓN .....	5
OBJETIVOS DEL TRABAJO .....	6
ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.....	6
CAPÍTULO 1: EL EJE INTESTINO-CEREBRO Y EL PAPEL DEL HELICOBACTER PYLORI .....	8
1.1 EL EJE INTESTINO-CEREBRO .....	8
1.2 LA RELACIÓN ENTRE EL HELICOBACTER PYLORI Y EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.....	9
1.2.1 VÍAS DE COMUNICACIÓN ENTRE EL HELICOBACTER PYLORI Y EL SNC .....	9
CAPÍTULO 2: ASOCIACIÓN ENTRE EL HELICOBACTER PYLORI Y LA ENFERMEDAD DE PARKINSON .....	11
2.1 LA ENFERMEDAD DE PARKINSON .....	11
2.2 ASOCIACIÓN ENTRE LA MICROBIOTA INTESTINAL Y LA ENFERMEDAD DE PARKINSON .....	11
2.3 ASOCIACIÓN ENTRE EL HELICOBACTER PYLORI Y LA ENFERMEDAD DE PARKINSON .....	12
2.4 MECANISMOS DE ASOCICACIÓN ENTRE EL HELICOBACTER PYLORI Y LA ENFERMEDAD DE PARKINSON .....	13
2.4.1 FACTORES DE VIRULENCIA O TOXINAS .....	13
2.4.2 NEUROINFLAMACIÓN Y ALTERACIÓN DE LA BARRERA HEMATOENCEFÁLICA (BHE) .....	14
2.4.3 ALTERACIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL .....	15
2.4.4 ALTERACIÓN EN EL TRATAMIENTO CON LEVODOPA .....	16
CAPÍTULO 3: EL ROL DE LA ENFERMERÍA ANTE LA ASOCIACIÓN ENTRE EL HELICOBACTER PYLORI Y LA ENFERMEDAD DE PARKINSON .....	20
3.1 PREVENCIÓN PRIMARIA: EDUCACIÓN PARA LA SALUD .....	20
3.2 PREVENCIÓN SECUNDARIA: CRIBADOS Y DETECCIÓN PRECOZ.....	21
3.2.1 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS .....	23
3.3 TRATAMIENTO .....	24
3.3.1 PROBIÓTICOS .....	26
CONCLUSIÓN .....	28
BIBLIOGRAFÍA .....	29

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** El *Helicobacter pylori* es una bacteria que afecta a más de la mitad de la población mundial. Tradicionalmente, se ha asociado con enfermedades gástricas, como el cáncer de estómago. Sin embargo, en los últimos años han surgido investigaciones que indican posibles vínculos entre esta bacteria y enfermedades extragástricas, incluyendo enfermedades cardiovasculares, dermatológicas, hematológicas y neurológicas.

**OBJETIVO:** Este trabajo se centra en explorar la posible relación entre el *Helicobacter pylori* y las enfermedades neurodegenerativas, específicamente el Parkinson. El Parkinson es una enfermedad crónica, discapacitante y de alta prevalencia a nivel mundial. Su etiología no es conocida y, por el momento, no existe una cura definitiva. En concordancia, explorar la influencia del *Helicobacter pylori* en su desarrollo podría ofrecer nuevas líneas terapéuticas y de prevención.

**METODOLOGÍA:** Se llevó a cabo una revisión bibliográfica de la literatura científica disponible en español e inglés, publicada en los últimos cinco años, en diversas bases de datos.

**CONCLUSIÓN:** Numerosos estudios sugieren la existencia de una asociación entre el *Helicobacter pylori* y la enfermedad de Parkinson; sin embargo, también existen investigaciones con resultados contradictorios, por lo que no existe un consenso claro. Por ello, se requiere de mayor investigación para aceptar o refutar esta hipótesis.

**Palabras clave:** *Helicobacter pylori*, enfermedad de Parkinson, eje cerebro-intestino, microbiota, enfermedades neuroinflamatorias.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** *Helicobacter pylori* is a bacterium that affects more than half of the world's population. Traditionally, it has been associated with gastric diseases, such as stomach cancer. However, in recent years, research has emerged suggesting potential links between this bacterium and extragastric diseases, including cardiovascular, dermatological, hematological, and neurological conditions.

**OBJECTIVE:** This study aims to explore the possible relationship between *Helicobacter pylori* and neurodegenerative diseases, specifically Parkinson's disease. Parkinson's is a chronic, disabling condition with high global prevalence. Its etiology remains unknown, and there is currently no definitive cure. Accordingly, exploring the influence of *Helicobacter pylori* on its development could offer new therapeutic and preventive approaches.

**METHODOLOGY:** A literature review was conducted using scientific publications available in Spanish and English from the past five years, retrieved from various databases.

**CONCLUSION:** Numerous studies suggest the existence of an association between *Helicobacter pylori* and Parkinson's disease; however, there are also investigations with contradictory results, and no clear consensus has been reached. Therefore, further research is needed to confirm or refute this hypothesis.

**Key words:** *Helicobacter pylori*, Parkinson disease, brain-gut axis, microbiota, neuroinflammatory diseases.

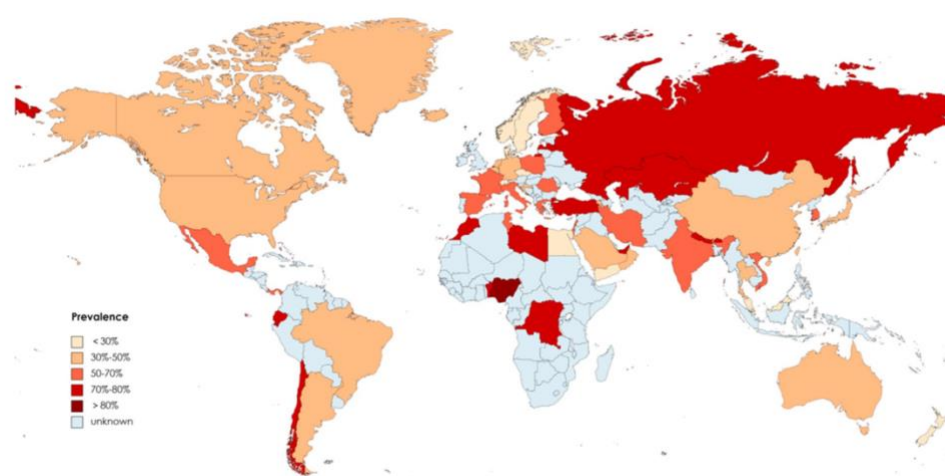
## INTRODUCCIÓN

### ESTADO ACTUAL Y JUSTIFICACIÓN

El *Helicobacter Pylori* es una bacteria Gram negativa, con forma de bacilo helicoidal y flagelos que coloniza el estómago humano (1). Fue descubierta formalmente en 1982 por los australianos Barry J. Marshall y J. Robin Warren, quienes demostraron su papel en diversas enfermedades gastrointestinales ((2,3)

La infección por el *Helicobacter pylori* representa un problema de salud pública a nivel mundial. Aunque su incidencia ha disminuido en las últimas décadas, se estima que más del 50% de la población global está infectada(4–6).

Su prevalencia varía significativamente en función de factores como el nivel socioeconómico, la edad, la higiene y la región geográfica. En los países en desarrollo, más del 80% de los adultos están infectados, en comparación con el 20-50% en los países industrializados ((4,7,8).



**Figura 1. Mapa de prevalencia del *Helicobacter pylori* en algunos países de 1970 a 2022.**

**Fuente:** Liu M, Gao H, Miao J, Zhang Z, Zheng L, Li F, et al. *Helicobacter pylori* infection in humans and phytotherapy, probiotics, and emerging therapeutic interventions: a review. *Front Microbiol.* 2024;14:1330029.

Al colonizar la mucosa gástrica, el *Helicobacter pylori* genera una inflamación crónica y altera la microbiota intestinal ((7,9). Desde su descubrimiento, se ha relacionado con diversas enfermedades gastroduodenales como gastritis, úlceras pépticas, dispepsia o cáncer gástrico. Sin embargo, desde la década de 1980, diversos estudios han comenzado a indicar la relación entre esta bacteria y numerosas enfermedades extragástricas, incluidas enfermedades neurológicas, dermatológicas, hematológicas, cardiovasculares, metabólicas y alérgicas ((4,10).

Uno de los campos de gran interés es su relación con las enfermedades neurodegenerativas, especialmente con la enfermedad de Parkinson, debido a su alta carga para la salud pública. Esta patología se considera la segunda forma más común de demencia en todo el mundo (11–13). Actualmente, el pronóstico para esta enfermedad es desfavorable y no existe un tratamiento curativo. Por lo tanto, explorar la influencia de factores infecciosos como el *Helicobacter pylori* podría abrir nuevas líneas de investigación, prevención y terapéuticas (14).

Sin embargo, la relación entre el *Helicobacter pylori* y la enfermedad de Parkinson continua en estudio. Los resultados de los distintos estudios disponibles no son concluyentes y, en algunos casos, incluso se contradicen entre sí (15).

## OBJETIVOS DEL TRABAJO

Este trabajo tiene como objetivo analizar la evidencia científica disponible sobre la posible asociación entre el *Helicobacter pylori* y la enfermedad de Parkinson, evaluando su relevancia clínica y su potencial como futura línea de investigación.

### Objetivo principal:

Revisar y evaluar la evidencia científica existente sobre la asociación entre el *Helicobacter pylori* y la enfermedad de Parkinson.

### Objetivos específicos:

- Examinar los factores de virulencia del *Helicobacter pylori* que podrían estar implicados en la afectación del sistema nervioso central y su papel en la progresión de enfermedades neurodegenerativas.
- Analizar los mecanismos fisiopatológicos que podrían explicar esta relación entre el *Helicobacter pylori* y la enfermedad de Parkinson.
- Evaluar las implicaciones clínicas de la erradicación del *Helicobacter pylori* en pacientes con Parkinson.
- Explorar el papel de la enfermería en la prevención, detección y manejo de la infección por *Helicobacter pylori* en el contexto de esta enfermedad neurodegenerativa.

## ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Para la elaboración de este trabajo, se ha realizado una revisión bibliográfica para obtener información basada en la evidencia científica. Para ello, se han empleado diversas bases de datos científicas como PubMed, Dialnet y Google Académico.

Además, para la búsqueda bibliográfica, se emplearon los siguientes descriptores recogidos de la Biblioteca Virtual de Salud (DeCS) y en la National Library of Medicine (MeSH).

DeCS	MeSH
Helicobacter pylori	Helicobacter pylori
Enfermedad de parkinson	Parkinson disease
Eje cerebro-intestino	Brain-gut axis
Microbiota	Microbiota
Enfermedades neuroinflamatorias	Neuroinflammatory diseases
Enfermedades neurodegenerativas	Neuro degenerative diseases

Tabla 1. Descriptores según DeCS y MeSH

Para enlazar los descriptores se utilizó el operador booleano “AND”.

Los criterios de inclusión utilizados fueron textos publicados entre 2020 y 2025, escritos en inglés o excepto español y de acceso libre, a excepción de algún resumen relevante de documentos sin libre acceso. Como excepción, se utilizó un documento publicado en 2018 por su relevancia con el tema a estudio. Se excluyeron aquellos documentos que contenían información redundante o poco relevante para los objetivos del trabajo. Finalmente, se seleccionaron un total de 62 artículos.

## **DESCRIPCIÓN DE LOS CAPÍTULOS**

El trabajo se ha dividido en tres capítulos principales:

### **Capítulo 1: El eje intestino-cerebro y el papel del *Helicobacter pylori*.**

En este capítulo se abordan las vías fisiopatológicas por las que el *Helicobacter pylori* podría afectar al sistema nervioso central y, contribuir al desarrollo de enfermedades neurológicas.

### **Capítulo 2: Asociación entre el *Helicobacter pylori* y la enfermedad de Parkinson.**

En este capítulo se revisan los estudios científicos actuales que exploran los mecanismos mediante los cuales la infección por el *Helicobacter pylori* podría estar implicada en la enfermedad de Parkinson.

### **Capítulo 3: El rol de la enfermería ante la asociación entre el *Helicobacter pylori* y la enfermedad de Parkinson.**

En este capítulo se profundiza sobre la relevancia de esta posible asociación entre el *Helicobacter pylori* y la enfermedad de Parkinson desde la perspectiva de enfermería, destacando el papel del personal de enfermería en la educación para la salud, la prevención de la infección y la detección precoz de la bacteria.

## **CAPÍTULO 1: EL EJE INTESTINO-CEREBRO Y EL PAPEL DEL HELICOBACTER PYLORI**

### **1.1 EL EJE INTESTINO-CEREBRO**

El interés en el eje intestino-cerebro, también conocido como eje microbiota-intestino-cerebro o GBA, ha crecido significativamente en los últimos años (16,17). Se ha demostrado que existe una comunicación bidireccional entre la microbiota intestinal y el sistema nervioso central, que influye en el desarrollo neuronal, la función cerebral, la regulación cognitiva y el envejecimiento (17–19).

La microbiota está formada por un conjunto de microorganismos, principalmente bacterias, que colonizan el tracto gastrointestinal humano (20). Estos microbios tienen un papel clave en el correcto funcionamiento del cerebro(19). A través de sus funciones metabólicas, la microbiota produce y libera metabolitos (como ácidos biliares o ácidos grasos de cadena corta), hormonas (como leptina o GLP-1) y neurotransmisores (como la dopamina o la serotonina) que ayudan a regular el estado de ánimo, la memoria y otras funciones cognitivas (20) Además, se ha demostrado su capacidad para transmitir señales, moléculas y metabolitos a órganos distales como el cerebro (21). También participa activamente en la respuesta inmunológica y la función digestiva, siendo una pieza clave para el bienestar general (17).

En lo referente al sistema inmune, en el intestino se encuentra la mayor concentración de células inmunitarias del cuerpo humano (4). Estas células se encargan de diferenciar entre señales “dañinas” e “inofensivas”, y generar respuestas adecuadas para proteger al organismo (4,18,). La microbiota colabora con ellas mediante señales moleculares que estimulan la producción de citocinas, unas proteínas que influyen en el sistema nervioso. Entre las más destacadas encontramos IL-6, IL-1 y TNF- $\alpha$  (4).

Cuando hay equilibrio, estas señales contribuyen a mantener una buena salud. Sin embargo, un desequilibrio en la microbiota, conocido como disbiosis, puede afectar a la permeabilidad intestinal, permitir el paso de sustancias inflamatorias al torrente sanguíneo, inducir a la inflamación sistémica, dañar barreras protectoras como la barrera hematoencefálica (BHE) y contribuir al desarrollo de enfermedades del sistema nervioso central, ya que, por ejemplo, la neuroinflamación se ha identificado como un factor patogénico en trastornos neurodegenerativos. La activación de la microglía y la liberación de sustancias inflamatorias, citocinas, pueden provocar daño neuronal y deterioro cognitivo (18,20).

Las barreras intestinal y hematoencefálica actúan como sistemas de defensa frente a sustancias peligrosas. Algunos compuestos producidos por la microbiota, como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y los ácidos biliares, ayudan a mantener la integridad de estas barreras ((20). Por el contrario, ciertas toxinas bacterianas, como los lipopolisacáridos (LPS), pueden volverlas más permeables. Se ha visto, por ejemplo, que la inyección de lipopolisacáridos en animales aumenta hasta un 60% la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (18).

La disbiosis, por tanto, puede facilitar el paso de sustancias dañinas hacia el cerebro (18). Factores como la edad, la dieta, el uso de antibióticos y la infección por bacterias, como el *Helicobacter pylori*, pueden contribuir a este desequilibrio (17,22)

La microbiota intestinal se comunica con el sistema nervioso central (SNC) a través de distintas vías. Entre las más importantes encontramos el sistema nervioso entérico, el sistema inmunitario, el sistema endocrino, el sistema circulatorio y el nervio vago (17,22). El nervio vago es uno de los canales más relevantes, pues es el responsable de la inervación del tracto gastrointestinal. También interviene el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, que se activa en situaciones de estrés y regula la producción de hormonas como el cortisol. Estas vías permiten que la microbiota envíe señales al cerebro, directa o indirectamente (4,20).



## 1.2 LA RELACIÓN ENTRE EL *HELICOBACTER PYLORI* Y EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El *Helicobacter pylori* es una bacteria gramnegativa con forma de bacilo helicoidal y flagelos que coloniza la mucosa gástrica (23).

Esta bacteria es conocida principalmente por causar enfermedades digestivas como la gastritis crónica, las úlceras pépticas y el cáncer gástrico. Sin embargo, en los últimos años se ha descubierto que no solo está asociada a enfermedades gastrointestinales, sino también con enfermedades extragástricas, incluyendo enfermedades neurológicas, dermatológicas, hematológicas, oculares, cardiovasculares, metabólicas o alérgicas (4,7).

En relación con el sistema nervioso central, varios estudios han encontrado una posible relación entre la infección por el *Helicobacter pylori* y enfermedades del sistema nervioso central. Se ha observado que la exposición a esta bacteria está relacionada con el deterioro cognitivo, enfermedades cerebrovasculares y daño neurológico, proponiendo su implicación en enfermedades neurológicas como el Alzheimer, la esclerosis múltiple y el Parkinson (7).

Estos efectos neurológicos se deben, en gran parte, a alteraciones en el eje intestino-cerebro y a una microbiota intestinal alterada por la infección del *Helicobacter pylori* (4).

### 1.2.1 VÍAS DE COMUNICACIÓN ENTRE EL *HELICOBACTER PYLORI* Y EL SNC

Se han identificado tres vías principales por las que el *Helicobacter pylori* puede infiltrarse y afectar al sistema nervioso central: la vía olfativa oronasal, la ruta de transporte axonal retrógrado asociada al tracto gastrointestinal y la “teoría del caballo de Troya”. Esta última consiste en que los monocitos infectados por el *Helicobacter pylori*, debido a un defecto de autofagia, pueden migrar a través de la barrera hematoencefálica (4,8,24).

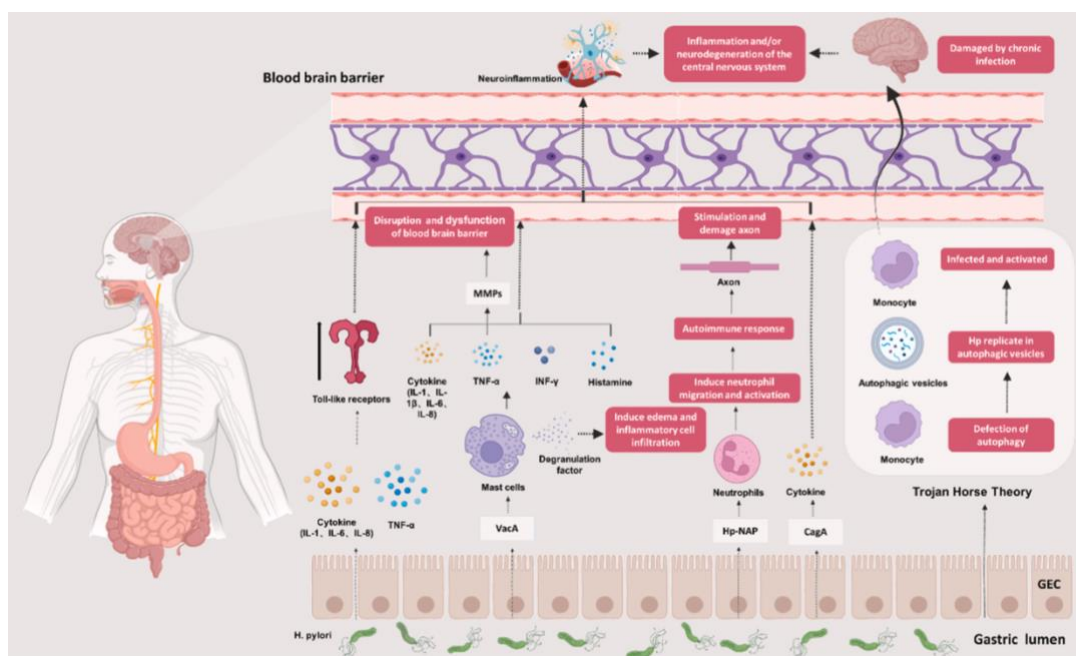


Figura 2. Vías de comunicación entre el *Helicobacter pylori* y el sistema nervioso central

**Fuente:** Wang F, Yao Z, Jin T, Mao B, Shao S, Shao C. Research progress on *Helicobacter pylori* infection related neurological diseases. Ageing Res Rev. 2024;99:102399.

El principal mecanismo subyacente de esta conexión radica en la inflamación crónica inducida por esta bacteria, que desencadena la liberación de múltiples mediadores inflamatorios y neurotransmisores, alterando la permeabilidad de la barrera intestinal y la barrera

hematoencefálica, facilitando, en última instancia, el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas (8). Se cree que el *Helicobacter pylori* puede contribuir a estas enfermedades neurológicas a través de la inflamación sistémica, la neuroinflamación y la respuesta autoinmune (7).

La infección por el *Helicobacter pylori* provoca una inflamación general en el cuerpo, durante la cual se liberan diferentes sustancias como citocinas, proteínas defensivas y otras moléculas relacionadas con la inflamación. Estas sustancias pueden dañar las células del sistema nervioso y causar su muerte (25). Además, cuando se producen en exceso, pueden llegar al cerebro y activar unas células defensivas llamadas microglía, cuya activación se ha relacionado con muchas enfermedades del sistema nervioso central (8,26).

Asimismo, el *Helicobacter pylori* también produce sustancias llamadas factores de virulencia, entre las que se encuentran la ureasa, el gen asociado a la citotoxina A (Cag A) y la toxina vacuolante A (VacA) (26). Estas sustancias desencadenan mecanismos proinflamatorios, y su persistencia a nivel locales y sistémicas puede inducir neuroinflamación y toxicidad, contribuyendo al desarrollo de patologías neurodegenerativas (8,27).

Además, el *Helicobacter pylori*, como la mayoría de las bacterias gramnegativas, libera vesículas de membrana externa (OMV). Estas vesículas están compuestas por una bicapa lipídica derivada de la membrana externa de la bacteria y contienen componentes bacterianos, como lipopolisacáridos (LPS), proteínas, peptidoglicanos, CagA, VacA, ADN o ARN. A su vez, estas vesículas son capaces de viajar por el cuerpo y activar las defensas de órganos remotos, como la microglía, lo que puede llevar a la inflamación y daño neuronal (26).

El daño neuronal inducido por el *Helicobacter pylori* también puede estar mediado por respuestas autoinmunes. Una proteína de esta bacteria, llamada proteína activadora de neutrófilos (Hp-NAP), activa ciertas células del sistema inmune (neutrófilos y células T) y puede generar reacciones autoinmunes debido al mimetismo molecular entre las proteínas bacterianas y antígenos del huésped (7,8,25,26).

La infección crónica por el *Helicobacter pylori* también afecta la absorción de nutrientes importantes para el sistema nervioso central como la vitamina B12, el ácido fólico y el hierro, al alterar el pH del estómago (26). La vitamina B12, por ejemplo, es un cofactor esencial para la formación de mielina, y su deficiencia puede provocar alteraciones en la sustancia blanca y gris del cerebro (4,7).

Asimismo, se ha demostrado que el *Helicobacter pylori* puede alterar la liberación de varios neurotransmisores, como acetilcolina, dopamina, noradrenalina y serotonina, así como ácidos grasos de cadena corta, que son importantes en la comunicación entre el intestino y el cerebro. Por ejemplo, se observó un aumento de gastrina en sujetos infectados por la bacteria (4,5,8,27). La infección también se ha relacionado con una disminución de bacterias intestinales beneficiosas productoras de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) (5).

Por último, se ha observado que el *Helicobacter pylori* puede afectar a la absorción de fármacos esenciales para el tratamiento de enfermedades neurológicas (28). Además, sus vesículas externas de membrana pueden contribuir a la resistencia a antibióticos al funcionar como una especie de señuelo (29).

## **CAPÍTULO 2: ASOCIACIÓN ENTRE EL *HELICOBACTER PYLORI* Y LA ENFERMEDAD DE PARKINSON**

### **2.1 LA ENFERMEDAD DE PARKINSON**

La enfermedad de Parkinson es un trastorno neurodegenerativo, que ocupa el segundo puesto de enfermedades neurodegenerativas más frecuentes en el mundo (5,13).

Afecta a más de 7 millones de personas en todo el mundo, más del 1-2% de las personas mayores de 65 años. Su prevalencia ha experimentado un aumento significativo en los últimos años, relacionado con el envejecimiento de la población (29,30,31,32). Se proyecta que para el año 2040 podría haber más de 14 millones de casos confirmados de esta enfermedad (13,32,33).

La enfermedad de Parkinson es un trastorno progresivo y debilitante de etiología desconocida (5,32). Si bien un pequeño subconjunto de casos tiene causas genéticas, la mayoría son esporádicos y podrían tener un factor ambiental que permanece desconocido. Se han identificado 90 alelos de riesgo para esta enfermedad; sin embargo, estos solo representan aproximadamente el 20% del riesgo, dejando un gran porcentaje sin identificar las causas (31,34).

Esta enfermedad se caracteriza por la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra del cerebro y la acumulación anormal de  $\alpha$ -sinucleína en las neuronas, que deriva en la formación de cuerpos de Lewy. Esto conduce a la degeneración progresiva de las neuronas, hasta su desaparición final e interrupción de la actividad neuronal (5,30,31,32,35).

La  $\alpha$ -sinucleína, es una proteína sináptica que regula funciones neuronales como la actividad mitocondrial y el transporte axonal. Esta proteína mal plegada se acumula formando unos agregados llamados cuerpos de Lewy (36).

Esta degeneración progresiva de las neuronas conduce principalmente a disfunciones cognitivas y motoras (35).

En concordancia, los síntomas clínicos de la enfermedad de Parkinson presentan un deterioro gradual según avanza la enfermedad y se pueden clasificar en síntomas motores y no motores. Los síntomas motores incluyen principalmente discinesia, temblor, rigidez e inestabilidad postural, mientras que los no motores incluyen depresión, disfunción gastrointestinal como estreñimiento, trastornos del sueño y deterioro cognitivo (13,33). Los síntomas gastrointestinales en pacientes con enfermedad de Parkinson sirven como pródromo de las disfunciones motoras posteriores (5).

Actualmente, no existe un tratamiento para curar la enfermedad de Parkinson ni ralentizar la progresión de la misma, sino que los fármacos empleados para su tratamiento, la levodopa, tienen como función aliviar los síntomas motores (31,37).

### **2.2 ASOCIACIÓN ENTRE LA MICROBIOTA INTESTINAL Y LA ENFERMEDAD DE PARKINSON**

Estudios recientes han descubierto que la microbiota intestinal puede desempeñar un papel clave en la progresión de una amplia gama de enfermedades, incluida la enfermedad de Parkinson. Alteraciones en la abundancia de bacterias intestinales podrían estar involucradas en la patogénesis de la enfermedad de Parkinson o interferir con su tratamiento (33).

Prácticamente todo el tracto gastrointestinal puede verse afectado por la enfermedad de Parkinson, desde la boca hasta el recto, y la disfunción gastrointestinal es uno de los aspectos más destacados de esta enfermedad, desde la prodrómica hasta la avanzada. Por ejemplo, el estreñimiento es una de las características prodrómicas de la enfermedad de Parkinson que

precede al inicio de los síntomas motores hasta 20 años antes y está presente en el 80% de los pacientes (37,38,39).

El descubrimiento de una comunicación bidireccional entre el cerebro y el intestino ha revolucionado la comprensión de la fisiopatología de varias enfermedades neurológicas, entre las que se encuentra la enfermedad de Parkinson (39). Una hipótesis planteada sobre el origen de la enfermedad de Parkinson es que esta podría originarse en el intestino y extenderse al cerebro a través del eje intestino-cerebro. Cada vez se reconoce más que el microbiota intestinal influye en la función cerebral a través de este eje (31,40).

Se ha postulado que el nervio vago, una de las rutas más importantes que conecta el intestino con el cerebro, podría desempeñar un papel significativo en la propagación de la enfermedad de Parkinson (39). Se ha observado que la extirpación de parte del nervio vago (vagotomía troncal) disminuye el riesgo de desarrollar enfermedad de Parkinson (5,32).

Además, la presencia de agregaciones de la proteína  $\alpha$ -sinucleína y de cuerpos de Lewy en el intestino ha llevado a la comunidad científica a plantearse la hipótesis de que este plegamiento anormal se inicia en el intestino y se propaga al cerebro a través de este nervio (5,29,32). En un estudio, esta progresión se documentó mediante la inyección de fibrillas de  $\alpha$ -sinucleína en el intestino de ratas sanas, y desencadenó una patología en el nervio vago y en el tronco encefálico (5).

Además, estudios en pacientes con la enfermedad de Parkinson mostraron una inflamación intestinal persistente en comparación con controles sanos. El eje intestino-cerebro y la posible contribución de la inflamación periférica intestinal a la muerte neuronal, principalmente de las neuronas dopaminérgicas, parecen ser un factor principal en la neuroinflamación cerebral (29).

### **2.3 ASOCIACIÓN ENTRE EL *HELICOBACTER PYLORI* Y LA ENFERMEDAD DE PARKINSON**

La etiología de la enfermedad de Parkinson es desconocida; sin embargo, el papel de los microorganismos en la patogénesis de la enfermedad de Parkinson ha ganado una atención significativa. Cada vez hay más evidencia que sugiere una asociación entre la infección por *Helicobacter pylori* y la enfermedad de Parkinson, así como con la respuesta a la levodopa (13,34).

En 1960 se demostró, por primera vez, que existía una relación entre la infección por *Helicobacter pylori* y la enfermedad de Parkinson (35). Actualmente, existen varios estudios que corroboran esta hipótesis; por ejemplo, en un metanálisis reciente de Shen et al. (ocho estudios, 33 125 participantes), el OR agrupado de enfermedad de Parkinson en individuos positivos en *Helicobacter pylori* fue de 1,59 (intervalo de confianza del 95 %, IC: 1,37-1,85) en comparación con los sujetos negativos en *Helicobacter pylori*. Además, la positividad de *Helicobacter pylori* se correlacionó con la gravedad de la enfermedad de Parkinson, como lo demuestran las puntuaciones más altas en la escala unificada de valoración de la enfermedad de Parkinson (UPDRS) en los pacientes infectados (36).

En concordancia, uno de los hallazgos claves que existen sobre esta asociación entre la infección por el *Helicobacter pylori* y la enfermedad de Parkinson es que las personas infectadas por el *Helicobacter pylori* presentan una probabilidad de entre 1,5 y 2 veces mayor de desarrollar la enfermedad de Parkinson (5).

## **2.4 MECANISMOS DE ASOCIACIÓN ENTRE EL *HELICOBACTER PYLORI* Y LA ENFERMEDAD DE PARKINSON**

Se acumulan pruebas de que el *Helicobacter pylori* tiene un vínculo con la enfermedad de Parkinson, pero el mecanismo subyacente no está claro (5).

La evidencia acumulada ha revelado que la infección puede desempeñar un papel crítico en las enfermedades neurológicas (31). La infección por el *Helicobacter pylori* puede causar inflamación en el tracto intestinal y el cerebro, y aumentar el riesgo de desarrollar la enfermedad de Parkinson (35).

Debemos mencionar que el *Helicobacter pylori* no se ha detectado en la sustancia negra, en el tejido cerebral ni en el torrente sanguíneo de pacientes con enfermedad de Parkinson. Por lo tanto, se plantea que estos efectos patógenos del *Helicobacter pylori* sean indirectos o estén relacionados con la biodisponibilidad de la levodopa (30).

Se han postulado varios mecanismos por los cuales la infección por *Helicobacter pylori* podría contribuir a la enfermedad de Parkinson (13):

1. Las toxinas producidas por la bacteria, que inducen la liberación de citocinas proinflamatorias (31,32).
2. La inflamación local que provoca la bacteria y que causa neuroinflamación a través del eje intestino-cerebro y la alteración de la BHE (31).
3. El mimetismo molecular entre el *Helicobacter pylori* y las proteínas esenciales para las funciones neurológicas (31).
4. La alteración de la microbiota intestinal (31).
5. La manipulación de la farmacocinética de la levodopa (31,40).

### **2.4.1 FACTORES DE VIRULENCIA O TOXINAS**

El *Helicobacter pylori* libera toxinas que tienen efectos neurotóxicos sobre las neuronas dopaminérgicas (30).

#### **2.4.1a VacA y Cag A**

Las citotoxinas VacA y CagA se consideran los principales factores patogénicos en la infección por el *Helicobacter pylori* (5,32).

Cag A es una proteína que se introduce en el interior de las células gástricas a través de un sistema llamado sistema de secreción tipo IV (T4SS). Una vez en el interior de las células, la proteína CagA activa las células T del sistema inmune y desencadena una inflamación crónica. Además, puede activar un elemento, independientemente de su fosforilación, llamado factor nuclear de células T (NFAT), que actúa como interruptor genético en las células del sistema inmune, especialmente de las células T (32).

Por su parte, VacA es una proteína que forma canales selectivos de aniones en la membrana celular y estimula la formación de vesículas ácidas intracelulares. Esto altera la homeostasis celular y conduce, finalmente, a la apoptosis. Además, mediante estos mecanismos, también incrementa la permeabilidad de la barrera intestinal y la barrera hematoencefálica, facilitando la entrada de toxinas (32).

Asimismo, la proteína VacA es capaz de activar otra proteína llamada p38MAPK en las células inmunitarias linfocitos T, desencadenando una respuesta inflamatoria; y a su vez, presenta la habilidad de modular la función de diversas células inmunitarias como los macrófagos o linfocitos B. Se ha observado que altera la presentación de antígenos en los linfocitos B y que puede comprometer la maduración y capacidad fagocítica de los macrófagos (32).

En un estudio de Wang et al., los resultados mostraron que diferentes tipos de anticuerpos influyen en los distintos síntomas de la enfermedad de Parkinson. Los anticuerpos CagA se relacionaron con los síntomas motores, asociándose con un mayor riesgo de presentar un tipo de Parkinson llamado PIGD (parkinsonismo postural e inestabilidad de la marcha). Mientras que los anticuerpos VacA se relacionaron con un mayor riesgo de problemas cognitivos al activar una vía de señalización (p38MAPK) involucrada en la inflamación cerebral (13).

#### **2.4.1b Colesterol**

El *Helicobacter pylori* contiene una enzima, la colesterol-glucosiltransferasa, que glicosila el colesterol de membrana, dando lugar a tres derivados glicosilados. Estos derivados ejercen un efecto neurotóxico sobre las neuronas dopaminérgicas y promueven la agregación de sinucleína en el nervio vago a nivel gástrico (5,30,40).

Estos glucósidos de colesterol son componentes que desempeñan un papel crucial en la infección del *Helicobacter pylori* al permitirle adaptarse a los cambios ambientales (32). En concordancia, en un estudio realizado en ratones se observó que el *Helicobacter pylori* cultivado en ausencia de colesterol no lograba colonizar completamente a los ratones (5).

#### **2.4.1c Endotoxinas: Lipopolisacáridos (LPS)**

Las endotoxinas son lipopolisacáridos (LPS), componentes de la pared celular de bacterias gramnegativas, como el *Helicobacter pylori* (37). Los LPS son grupos de lipoglicanos fosforilados que se encuentran principalmente en la membrana externa de las bacterias Gramnegativas (32).

Estos pueden provocar que la microglía produzca marcadores inflamatorios a través de las vías aferentes humorales o vagales, lo que da lugar al concepto de neuroinflamación mediada por la microglía (37).

Los LPS activan células inmunes en el intestino y en el cerebro al unirse a un receptor llamado tipo Toll 4 (TLR4). Esto desencadena una respuesta inflamatoria que produce citocinas proinflamatorias (p. ej., TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6) y moléculas de estrés oxidativo, como especies reactivas de oxígeno (ROS) y óxido nítrico (ON), las cuales pueden contribuir a la neuroinflamación (32).

Esta hipótesis fue respaldada por un experimento realizado en 2017 y 2022, en el que la inyección intraperitoneal de LPS en ratones provocó una respuesta proinflamatoria robusta que llevó a la pérdida de neuronas DA nigroestriales. Además, las estructuras lipídicas presentes en los LPS inducen la agregación de  $\alpha$ -sinucleína (38).

#### **2.4.2 NEUROINFLAMACIÓN Y ALTERACIÓN DE LA BARRERA HEMATOENCEFÁLICA (BHE)**

La inflamación parece formar parte de la vía fisiopatológica del Parkinson, pero aún no se ha podido esclarecer si desempeña un papel crucial en la patogenidad de la enfermedad o si la agrava y acelera su progresión (29). Estudios post mortem y de neuroimagen sugieren que la neuroinflamación crónica está asociada con la fisiopatología de la enfermedad de Parkinson (5). Esta inflamación crónica se refleja en niveles elevados de proteína C reactiva en sangre en cualquier etapa de la enfermedad (30).

En los pacientes con enfermedad de Parkinson, hay una neuroinflamación crónica, que es causada por la activación persistente de las células inmunitarias: la microglía y los astrocitos. Esta inflamación contribuye al daño de las neuronas y a la progresión de la enfermedad a través de

la liberación de mediadores inflamatorios (30). La microglía representa a los fagocitos del cerebro y ejerce funciones tanto neuroprotectoras como neurotóxicas, si se activa en exceso (29).

La inflamación sistémica puede activar el sistema inmunitario del cerebro. Se ha postulado que la producción de citocinas proinflamatorias (p. ej., IL-1, TNF- $\alpha$ ), inducida por la infección por el *Helicobacter pylori*, puede alterar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE) y causar neuroinflamación y la muerte de neuronas dopaminérgicas, contribuyendo al desarrollo de la enfermedad de Parkinson (5,40,41). La BHE comprometida facilita la penetración de factores proinflamatorios periféricos y otras células inmunitarias activadas al parénquima cerebral (29).

Además, la activación de la microglía y la subsiguiente respuesta inmunitaria siempre están estrechamente relacionadas con la patología de la  $\alpha$ -sinucleína, incluso en ausencia de neurodegeneración (5,29). Se sabe que la fosforilación, el plegamiento incorrecto y la acumulación anormal de la  $\alpha$ -sinucleína desempeñan un papel crucial en la fisiopatología de la enfermedad de Parkinson. Numerosos estudios en animales e in vitro han demostrado que la  $\alpha$ -sinucleína actúa como un potente estimulador inflamatorio de la microglía (29).

Por otro lado, el óxido nítrico es una molécula producida por diversas células del organismo, actuando como neurotransmisor y participando en varias funciones como la regulación de la respuesta inmune. Durante la infección por el *Helicobacter pylori*, esta bacteria puede inducir una producción excesiva de óxido nítrico (NO) mediante la activación de las células inmunitarias de la mucosa gástrica. Este exceso de NO podría trasladarse al cerebro a través del nervio vago, contribuyendo al plegamiento incorrecto de la  $\alpha$ -sinucleína y, en consecuencia, a la neurodegeneración (32,37). Por lo tanto, el *Helicobacter pylori* podría estar implicado en la patogénesis de la enfermedad de Parkinson al inducir la apoptosis mediante la acción del óxido nítrico sobre las células nerviosas en áreas críticas del cerebro (40).

Otro mecanismo del *Helicobacter pylori* para causar neuroinflamación es el “mimetismo molecular”. Esta bacteria es capaz de “imitar” moléculas del cuerpo humano, provocando la formación de autoanticuerpos que pueden reaccionar contra las neuronas dopaminérgicas o desencadenar una tormenta de citocinas en el cerebro, exacerbando la neurodegeneración (30,41). Esto se debe a que el *Helicobacter pylori* produce unas proteínas fucosiladas que tienen propiedades antigénicas, es decir, que imitan unas moléculas de la superficie celular humana, los glicoconjugados (30). Así mismo, los epítomos derivados de  $\alpha$ -sinucleína activan el sistema inmune y causan autoinmunidad (29).

Estudios en humanos muestran que los autoanticuerpos elevados en pacientes *Helicobacter pylori* positivos con enfermedad de Parkinson reconocen proteínas esenciales para la función cerebral normal (40).

Así mismo, otro estudio reciente demostró que pacientes con enfermedad de Parkinson y positivos en el *Helicobacter pylori* (n=30) contenían 13 autoanticuerpos que faltaban en los pacientes con Parkinson, pero negativos en el *Helicobacter pylori*, con los que coincidían en edad y género (n=30) (5).

#### **2.4.3 ALTERACIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL**

El mantenimiento de la salud humana depende en gran medida del equilibrio dinámico de la microbiota gastrointestinal. Cuando este equilibrio se altera, el cuerpo se vuelve más vulnerable a diversas enfermedades. En particular, se ha observado que la infección por el *Helicobacter pylori* modifica la composición de la microbiota intestinal mediante diversos factores de

virulencia, como el gen relacionado con la citotoxina A (CagA), la citotoxina A vacuolar (VacA), la ureasa (Ure), la arginasa (Arg), el lipopolisacárido (LPS) y la proteína activadora de neutrófilos (NAP) (32).

La disbiosis intestinal causada por el *Helicobacter pylori* genera un ambiente inflamatorio, altera la respuesta inmunitaria del huésped y favorece la agregación de  $\alpha$ -sinucleína en el nervio vago; estos procesos están estrechamente asociados con la patogénesis de la enfermedad de Parkinson. Además, varios estudios de casos y controles demostraron que la disbiosis caracteriza a las personas con enfermedad de Parkinson en comparación con las personas sanas (30,39).

Esta disbiosis también puede incrementar la permeabilidad intestinal y estimular en exceso el sistema inmunitario innato, lo cual desencadena una inflamación sistémica y del SNC. Por otro lado, los cambios en la microbiota intestinal pueden afectar al metabolismo intestinal y a la señalización neuroendocrina, todos ellos aspectos relevantes para la progresión de enfermedades neurodegenerativas (5,32).

Además, diversas investigaciones han demostrado que las bacterias intestinales pueden modificar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE). En modelos murinos de la enfermedad de Parkinson, donde los ratones sobreexpresaban la forma humana de la proteína  $\alpha$ -sinucleína, se ha observado que la presencia de la microbiota intestinal es necesaria para el desarrollo de la agregación patológica de esta proteína, así como para la aparición de síntomas gastrointestinales y motores propios de la enfermedad. Curiosamente, estos síntomas se revirtieron cuando los ratones fueron tratados con antibióticos. Además, al trasplantar flora intestinal de pacientes con enfermedad de Parkinson a ratones, estos desarrollaron déficits motores más marcados que los que recibieron flora de sujetos sanos (5).

La infección por el *Helicobacter pylori* también puede influir sobre la producción y señalización de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), metabolitos con funciones neuroprotectoras por sus propiedades antiinflamatorias y antioxidantes. Un desequilibrio en las bacterias productoras de AGCC se ha relacionado con una mayor activación de la microglía y con un mayor riesgo de depósitos de  $\alpha$ -sinucleína en el SNC (37).

Además, el *Helicobacter pylori* favorece al sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado (SIBO) al neutralizar el ácido gástrico mediante la producción de amoníaco a partir de la urea, lo cual eleva el pH gástrico y deteriora la mucosa gástrica. Este proceso puede derivar en atrofia gástrica y, a su vez, en un entorno favorable para el SIBO. Un estudio de 2017 reportó que el 52,8% de los pacientes con infección por el *Helicobacter pylori* también presentaban SIBO, frente al 21,9% de los pacientes no infectados, que solo presentaban SIBO. Estos resultados sugieren una incidencia de SIBO del doble en los pacientes infectados por el *Helicobacter pylori* (32).

Por último, la infección por el *Helicobacter pylori* tiene efectos nocivos sobre las mitocondrias. Su toxina VacA puede ingresar en estos orgánulos y promover la liberación de citocromo C, lo que activa la cascada apoptótica. Esto deteriora funciones mitocondriales esenciales como la síntesis de ATP y la regulación del calcio, ambos cruciales para la función neuronal. Además, la alteración mitocondrial interfiere con la proteína PINK1, encargada de detectar y eliminar mitocondrias dañadas. Su mal funcionamiento conlleva a la acumulación de mitocondrias defectuosas, aumentando el estrés oxidativo, la inflamación y la agregación de  $\alpha$ -sinucleína. Además, la presencia simultánea de SIBO intensifica aún más este daño mitocondrial (32).

#### **2.4.4 ALTERACIÓN EN EL TRATAMIENTO CON LEVODOPA**

La levodopa es el precursor de la dopamina, y es el tratamiento estándar de la enfermedad de Parkinson, actuando sobre los síntomas motores (38,40).



Es un aminoácido neutro de cadena larga (LNAA) que puede eludir la BHE y se convierte en dopamina en el sistema nervioso central (SNC) por acción de una enzima llamada dopa-descarboxilasa (5,38).

La absorción de la levodopa se realiza en la porción proximal del intestino delgado, duodeno y yeyuno (39,40). Después, se transporta desde la luz intestinal al torrente sanguíneo mediante un sistema de transporte competitivo. Este sistema de transporte es un aminoácido, denominado aminoácido de tipo L (LAT), un transportador común para aminoácidos neutros de cadena larga (LNAA), por ello, se evita su coadministración con aminoácidos dietéticos, como alimentos ricos en proteínas (32,38,40).

Posteriormente, cruza la barrera hematoencefálica a través de los L-aminoácido transportadores (LAT) y se descarboxila en dopamina en el tejido neuronal, ejerciendo su acción farmacológica terminal sobre los receptores postsinápticos de dopamina D2 y, probablemente, D3 (40).

La presencia de inflamación duodenal dificulta la absorción de la levodopa por los L-aminoácido transportadores (LAT) (32).

No obstante, esta señalización es de corta duración y se produce una rápida degradación mediante la acción de dos enzimas (COMT y MAO), por lo que la administración de la levodopa debe repetirse varias veces al día (40).

El tratamiento crónico con este fármaco se ve limitado por la disminución de la duración de la mejoría motora y no motora, así como por las respuestas fluctuantes al fármaco (40).

Las enzimas AADC (carbidopa o benserazida) y COMT (tolcapona, entacapona y opicapona) convierten ampliamente la levodopa en dopamina y 3-OMD en el tracto gastrointestinal y el torrente sanguíneo, por ello, la levodopa se administra en combinación con inhibidores de AADC y COMT, con el fin de aumentar la biodisponibilidad cerebral de la dopamina. Sin embargo, pese a ello, hasta el 56% de la levodopa no llega al cerebro (38,39,40).

La infección por el *Helicobacter pylori* también puede modular el metabolismo de la levodopa y las terapias de erradicación pueden mejorar su absorción (39).

Las observaciones clínicas sugieren un efecto subóptimo del tratamiento con levodopa en pacientes positivos en *Helicobacter pylori* (40). Se ha descubierto que el *Helicobacter pylori* ejerce un impacto significativo en la eficacia de la levodopa. El *H. pylori* interfiere con la eficacia del tratamiento con levodopa, provocando fluctuaciones motoras (32,39).

La administración oral de levodopa provoca su absorción en el torrente sanguíneo en el duodeno y su posterior paso a través de la BHE para alcanzar la zona patológica con fines terapéuticos. Numerosos factores influyen en la biodisponibilidad de la levodopa durante este proceso, entre ellos, el *Helicobacter pylori* (32). Pacientes con la enfermedad de Parkinson que dan positivo en la prueba del *Helicobacter pylori* muestran una respuesta motora más pobre a la levodopa, ya que la bacteria disminuye la eficacia del fármaco (30).

En relación con el *Helicobacter pylori*, se cree que esta bacteria interactúa con la levodopa afectando a su farmacocinética mediante diversos mecanismos (30).

En primer lugar, entre los trastornos gastrointestinales propios de la enfermedad de Parkinson, encontramos la gastroparesia o vaciamiento gástrico retardado (VGD), que se caracteriza por la ralentización o detención del movimiento de los alimentos desde el estómago hasta el intestino delgado (32). La absorción de la levodopa tiene lugar en el duodeno, por lo que este trastorno retrasa su absorción (33).

Además, cada vez más estudios demuestran que la infección por el *Helicobacter pylori* afecta al nivel del factor de células madre (Stem cell factor o SCF), unas proteínas que ayudan a mantener y activar ciertos tipos de células importantes en el sistema digestivo. Esto provoca una reducción del número de células intersticiales de Cajal (ICC), encargadas de generar las señales eléctricas que le dicen a los músculos del estómago cuándo contraerse; y posteriormente, causa un retraso del vaciamiento gástrico (DGE) (32).

Estudios realizados en 2021 revelaron una disminución significativa de las tasas de vaciamiento gástrico entre ratones infectados por el *Helicobacter pylori* en comparación con ratones no infectados, así como una reducción en la expresión del factor de células madre en los tejidos gástricos infectados por el *helicobacter pylori* (32).

Por otro lado, un segundo mecanismo planteado es que el *Helicobacter pylori* altera el nivel de pH gástrico, resultando en una disminución de la absorción de levodopa (30).

Se ha observado que el pH del estómago influye en la disolución de la levodopa, obteniendo una solubilidad óptima en ambientes altamente ácidos. Sin embargo, el *Helicobacter pylori* secreta una enzima llamada ureasa, que transforma la urea en amoníaco y ácido carbónico. Estos compuestos actúan como amortiguadores que elevan el pH gástrico, reduciendo su acidez (32).

Asimismo, el *Helicobacter pylori* desencadena una respuesta inflamatoria en la que se secretan citocinas proinflamatorias como IL-1b. Esta molécula inhibe la secreción de ácido gástrico in vitro e in vivo (32). Además, la reducción de la acidez gástrica, en relación con la infección por el *Helicobacter pylori*, puede favorecer el desarrollo de SIBO (40).

Un tercer mecanismo se basa en que el *Helicobacter pylori* presenta varios tipos de receptores que le permiten directamente emplear la levodopa para su propio crecimiento. Esto se debe a que el *Helicobacter pylori* precisa de aminoácidos específicos, como arginina, histidina, isoleucina, leucina, metionina, valina y fenilalanina. La fenilalanina es muy parecida a la levodopa y esta necesidad abre la posibilidad de que el *Helicobacter pylori* puede utilizar la fenilalanina como levodopa. Como resultado, reduce la biodisponibilidad de este fármaco (32,36,40).

En un estudio de Pfeiffer et al., el *Helicobacter pylori* exhibió un crecimiento mejorado en medios que contenían un mayor nivel de levodopa en comparación con los medios que simulaban el entorno gástrico normal (32). Por otro lado, experimentos dependientes del tiempo y la concentración muestran una disminución significativa de las concentraciones de levodopa al entrar en contacto con el *Helicobacter pylori*. La concentración de levodopa se ha estimado entre el 12 y el 47% de las concentraciones iniciales (40).

Por último, el cuarto mecanismo planteado indica que la bacteria se une al fármaco mediante adhesinas situadas en la membrana bacteriana, induciendo a la inflamación entérica y disminuyendo consecuentemente la absorción intestinal de levodopa (5,30,36).

La existencia de esta interacción directa entre la levodopa y las proteínas de la membrana externa del *Helicobacter pylori* fue sugerida por un estudio in vitro donde la concentración de levodopa se redujo de manera dependiente del tiempo y de la densidad del *Helicobacter pylori*, y la preincubación de levodopa con *Helicobacter pylori* mostró una adhesión bacteriana significativamente reducida a las células epiteliales gástricas (41).

Por otro lado, diversos estudios han demostrado que la erradicación del *Helicobacter pylori* mejora la respuesta a la levodopa, afectado sobre el tiempo de activación y duración del fármaco e influyendo positivamente sobre la gravedad de los síntomas motores (15,40).

En resumen, un metaanálisis indicó que los pacientes con enfermedad de Parkinson e infección por el *helicobacter pylori* requerían una dosis diaria de levodopa mayor y presentaban una mayor gravedad de los síntomas motores en comparación con aquellos sin infección (33). Sin

embargo, en un estudio comparativo entre 20 pacientes, con Parkinson e infectados por *Helicobacter pylori*, con 20 pacientes con enfermedad de Parkinson, pero no infectados, emparejados por edad y sexo, no se observaron diferencias significativas ni en la gravedad de la enfermedad ni en la dosis diaria de levodopa (40).

En esta línea, Pierantozzi et al., fueron los primeros en demostrar, mediante ensayos clínicos aleatorizados, que la infección por el *Helicobacter pylori* puede afectar negativamente a la farmacocinética de la levodopa y agravar las complicaciones motoras. Además, observaron que tanto el área bajo la curva (ABC) de la concentración plasmática de levodopa como la duración del beneficio clínico aumentaron significativamente a las 2 y 12 semanas tras la erradicación del *Helicobacter pylori* (38).

Asimismo, un estudio realizado en Corea mostró una reducción del 25,9% en el tiempo de inicio de acción de la levodopa y un aumento del 11,9% en su duración de efecto tras la erradicación exitosa del *Helicobacter pylori*. No obstante, no se observó una alteración significativa en las puntuaciones motoras evaluadas según la escala unificada de calificación de la enfermedad de Parkinson III (UPDRS-III) (32).

Por otro lado, en otro estudio observacional, los pacientes positivos en *Helicobacter pylori* (n=53) mostraron respuestas motoras más pobres al tratamiento con levodopa en comparación con los pacientes *Helicobacter pylori* negativos (n=48), según la evaluación de las puntuaciones de la Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS-III). Dobbs et al. encontraron una mejoría en la zancada de los pacientes con enfermedad de Parkinson tras la erradicación del *Helicobacter pylori*, en comparación con los que recibieron placebo (5).

Sin embargo, un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado (N = 67) no mostró mejorías significativas en la función motora evaluada durante la fase "ON", ni a corto plazo (12 semanas) ni a largo plazo (52 semanas). Asimismo, no se encontraron diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos de la levodopa ni de su metabolito 3-OMD entre los pacientes con enfermedad de Parkinson positivos en *Helicobacter pylori* y los negativos (40).

### **CAPÍTULO 3: EL ROL DE LA ENFERMERÍA ANTE LA ASOCIACIÓN ENTRE EL HELICOBACTER PYLORI Y LA ENFERMEDAD DE PARKINSON**

La ausencia de un tratamiento curativo para enfermedades degenerativas como el Parkinson, así como el desconocimiento de su etiología, ha convertido la prevención en un pilar esencial. En este sentido, la identificación de factores de riesgo modificables cobra una gran relevancia (31,42).

En este contexto, el *Helicobacter pylori*, una bacteria tradicionalmente asociada a patologías gástricas ha sido recientemente vinculada a manifestaciones extragástricas, incluidas alteraciones neurológicas. Esta relación podría arrojar luz sobre nuevas dianas terapéuticas en el abordaje de esta patología (8,10).

Si se confirma su implicación en la fisiopatología del Parkinson, la erradicación del *Helicobacter pylori* podría representar una estrategia terapéutica prometedora, con potencial para reducir el riesgo de estas patologías y mejorar los síntomas ya presentes (8,31).

Así mismo, desde el ámbito enfermero, esta asociación es de gran relevancia, ya que permite implementar políticas sanitarias centradas en la educación para la salud, promover la detección precoz, especialmente en grupos de riesgo, y asegurar la adherencia al tratamiento, contribuyendo así a una mejor calidad de vida del paciente (8,10).

Además, la elevada prevalencia actual de la infección por el *Helicobacter pylori*, sumada al aumento de cepas resistentes a los tratamientos antibióticos convencionales, refuerza la necesidad de un abordaje integral y personalizado (43).

#### **3.1 PREVENCIÓN PRIMARIA: EDUCACIÓN PARA LA SALUD**

La infección por el *Helicobacter pylori* es conocida por su asociación con enfermedades gástricas, como la gastritis. No obstante, recientes investigaciones asocian esta bacteria con enfermedades extragástricas, lo que resalta la necesidad de identificarla y erradicarla precozmente para evitar complicaciones. En este contexto, la enfermería juega un papel fundamental dentro de la educación para la salud, contribuyendo a concienciar a la población de la peligrosidad de esta bacteria y promoviendo medidas preventivas eficaces (10).

Las rutas de transmisión del *Helicobacter pylori* no están completamente claras, pero se consideran como principales vías el contacto persona a persona, animal a persona y alimentos o agua a personas. Las rutas oral-oral o fecal-oral son las más reconocidas, siendo esta última la más común. También se cree que puede llegar a transmitirse por la vía sexual, aunque existe menor evidencia (6,43,44).

La transmisión de la infección por el *Helicobacter pylori* se ve incrementada por factores no modificables como la variación geográfica, el estatus socioeconómico, el nivel de urbanización y el nivel educativo. Sin embargo, también se encuentra influenciada por factores modificables como las condiciones de higiene y los hábitos alimentarios, en los que puede influir la educación en salud por parte del profesional de enfermería (7,43,45).

En lo referente a la transmisión persona a persona, se cree que es la vía principal de contagio, especialmente en los países desarrollados. A menudo se propaga en las familias y es más probable que infecte a los ancianos y adolescentes. Llama la atención que este riesgo también esté relacionado con la ocupación profesional; por ejemplo, la tasa de infección por el *helicobacter pylori* entre los endoscopistas del tracto digestivo es del 82,4%, en las enfermeras del tracto digestivo es del 16,8% y en los dentistas llega al 70% (43).

Por otro lado, la transmisión zoonótica, animal-persona, también es una vía relevante; por ejemplo, se ha observado que se puede contraer el *Helicobacter pylori* a través del contacto cercano con las mascotas. Un estudio en 2023 respaldó esta vía, indicando que en las montañas Tatra de Polonia, la prevalencia de la infección por el *Helicobacter pylori* fue particularmente alta entre los pastores y sus familiares (97,6% y 86%, respectivamente), en comparación con los agricultores que no estaban expuestos a las ovejas (65,1%) (43).

Por otro lado, la transmisión a través de alimentos y agua contaminada es más probable en los países en desarrollo. Se ha demostrado que el *Helicobacter pylori* puede contraerse en aguas superficiales como ríos, lagos o aguas subterráneas contaminadas con heces. Cuando estas aguas se utilizan para el riego, pueden contaminar frutas y verduras, facilitando la infección en humanos (43,44).

En un estudio reciente, realizado en 2023, se detectó el *Helicobacter pylori* en 13 muestras de leche de animales de granja, así como en 5 muestras de leche. Asimismo, otro estudio que evaluó la prevalencia del *Helicobacter pylori* en la comunidad rural, observó que quienes consumen verduras crudas tiene mayor probabilidad de infectarse, así como quienes nadan en arroyos y ríos y beben de ellos (43,44).

En este sentido, promover la educación en salud es una estrategia esencial para reducir o evitar la transmisión del *Helicobacter pylori*. Es crucial enseñar a priorizar la higiene personal mediante el lavado y la desinfección frecuente de las manos, la correcta limpieza de frutas y verduras previo al consumo y el control de la calidad del agua (43). Según Goto et al., el lavado poco frecuente de manos se identifica como un factor de riesgo. Asimismo, en un estudio de Dowsett et al., el 58% de las muestras tomadas bajo la uña del dedo índice dieron positivo en el *Helicobacter pylori*. Aunque la correlación con la infección activa de la bacteria fue débil, reforzó la importancia de la higiene de manos y uñas (46).

Además, los factores dietéticos también desempeñan un papel importante en la infección por el *Helicobacter pylori*, pues una dieta adecuada y equilibrada tiene un efecto protector contra los resultados de la infección por esta bacteria (44). Diversos estudios han demostrado que el *Helicobacter pylori* puede sobrevivir en alimentos de baja acidez, baja temperatura y humedad elevada, como el pollo, las verduras crudas, el yogur y otros alimentos listos para comer. Factores como el tabaquismo crónico, una suplementación vitamínica inadecuada, una ingesta diaria excesiva de sal y los factores del huésped pueden alterar el ambiente ácido del estómago y aumentar la susceptibilidad a la infección por el *Helicobacter pylori*. En concordancia, se recomienda minimizar el consumo de sal, frutas y verduras crudas y productos cárnicos; y, por otro lado, se recomienda el consumo de 44 (43).

La ingesta elevada de sal potencia los efectos nocivos del *Helicobacter pylori*, favoreciendo infecciones más persistentes y graves. Estudios realizados en animales han demostrado que esta combinación incrementa la inflamación gástrica (44).

Por otro lado, los probióticos son microorganismos vivos que, en cantidades adecuadas, actúan modulando la respuesta inmunitaria, reduciendo la inflamación gástrica. Además, compiten directamente con el *Helicobacter pylori* y favorecen el equilibrio de la microbiota intestinal. Asimismo, su uso conjunto con la terapia de erradicación del *Helicobacter pylori* ha demostrado una mejoría en la tasa de erradicación de la bacteria (43,44,47).

### **3.2 PREVENCIÓN SECUNDARIA: CRIBADOS Y DETECCIÓN PRECOZ**

El diagnóstico precoz del *Helicobacter pylori* es fundamental para prevenir las complicaciones que puede causar. Sin embargo, presenta la dificultad de que no existe una prueba diagnóstica

ideal para esta bacteria, a lo que se suma que la mayoría de las personas infectadas son asintomáticas (48).

Por otro lado, la decisión de tratar la infección debe ser activa y personalizada, teniendo en cuenta las circunstancias y riesgos de cada paciente. Por ello, solo se recomienda realizar pruebas de detección del *Helicobacter pylori* cuando exista intención de iniciar el tratamiento en caso de resultado positivo (49).

En concordancia, el cribado del *Helicobacter pylori* no se realiza de manera generalizada en toda la población, sino que está indicado en grupos específicos de personas, según lo establecido por diferentes consensos internacionales, además de en personas con sintomatología compatible. Así, en el informe del consenso de Maastricht VI/Florence sobre el manejo del *Helicobacter pylori*, se especificaron las siguientes recomendaciones para el cribado, entre las que encontramos (50):

- Pacientes dispépticos jóvenes (menores de 50 años), sin factores de riesgo específicos ni síntomas de alarma. En estos casos, se recomiendan pruebas no invasivas para la detección del *Helicobacter pylori* (50,51).
- Pacientes dispépticos mayores de 50 años. Se sugiere realizar una endoscopia gastrointestinal superior. La serología funcional puede considerarse como una herramienta de diagnóstico complementaria (50).

Además, en el consenso global de Taipéi se implementó un programa de detección y erradicación del *Helicobacter pylori* a nivel poblacional, dirigido a (52):

- Poblaciones con alta incidencia o alto riesgo de cáncer gástrico (51,52).
- Personas con riesgo de desarrollar gastritis atrófica y metaplasia intestinal (52).

Además, la Organización Mundial de Gastroenterología (OMG) (49) y la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (53) también recomiendan realizar pruebas de detección del *Helicobacter pylori* a los siguientes grupos:

- Personas con úlcera duodenal y/o gástrica, actual o pasada, con o sin complicaciones (49,53)
- Pacientes con linfoma del tejido linfoide asociado a la mucosa gástrica (MALT) (49,53)
- Pacientes con atrofia de la mucosa gástrica y/o metaplasia intestinal (49,53)
- Pacientes sometidos a resección de cáncer gástrico (49)
- Personas con familiares de primer grado que hayan tenido cáncer gástrico (49,53)
- Personas que desean realizarse las pruebas tras consultar con su médico (49)
- Personas que consumen antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), para reducir el riesgo de úlcera péptica y de hemorragia digestiva alta (49)
- Pacientes con alto riesgo de úlceras o complicaciones ulcerosas antes de iniciar tratamiento a prolongado con aspirina (49,51,53)
- Pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico que requieren uso prolongado de inhibidores de la bomba de protones (49)
- Pacientes con anemia ferropénica inexplicable o púrpura trombocitopénica idiopática (49,53).

Además, en zonas con pocos recursos y alta presencia del *Helicobacter pylori*, donde no se dispone de pruebas diagnósticas, si una persona presenta síntomas que sugieren una úlcera crónica, como dolor abdominal alto recurrente o sangrado digestivo actual o pasado, es probable que tenga una infección por esta bacteria. En estos casos, se justifica un tratamiento empírico de erradicación (49).

Estos cribados son relevantes, ya que se ha demostrado que la erradicación del *Helicobacter pylori* antes de que se produzcan cambios histológicos precancerosos puede prevenir el cáncer gástrico (49). En este contexto, y en caso de confirmarse la asociación entre el *Helicobacter pylori* y la enfermedad de Parkinson, sería valioso considerar la inclusión de personas que padecen esta enfermedad, o que presentan riesgo de desarrollarla, dentro de los consensos establecidos para el cribado.

### 3.2.1 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

No existe un único método universalmente recomendado para diagnosticar la infección por el *Helicobacter pylori*. Existen diversos métodos, cada uno con ventajas y limitaciones específicas. La elección del método más adecuado para cada paciente depende de múltiples factores, como la prevalencia demográfica de la infección, la edad del paciente, la presencia de síntomas, los recursos disponibles y la accesibilidad del método (7).

Estas pruebas, frecuentemente realizadas por el personal de enfermería, se clasifican en invasivas y no invasivas. Entre las no invasivas encontramos la prueba de aliento con urea (UBT), la prueba de antígeno en heces (SAT) y la prueba serológica. Por su parte, los métodos invasivos comprenden la endoscopia, el cultivo, la histopatología, la prueba rápida de ureasa y los métodos moleculares (46).

En la práctica clínica, se priorizan los métodos no invasivos por su menor incomodidad para el paciente, facilidad de aplicación y utilidad para cribados masivos, especialmente en población pediátrica o en zonas con recursos limitados, además de por su rentabilidad económica y de tiempo (44,46,54). Sin embargo, la elección del método diagnóstico depende del contexto clínico, la disponibilidad, la experiencia y el costo (55).

La prueba de aliento de urea (UBT) es actualmente el método no invasivo más sensible y específico. Evalúa la conversión de urea marcada con un isótopo de carbono ( $C^{13}$ ). Tras ingerir el paciente esta sustancia, se obtiene un resultado positivo cuando el aire exhalado tras unos minutos presenta una concentración elevada de  $CO_2$ . Esto se debe a que refleja la descomposición de la urea en  $CO_2$  y amoníaco a través de la enzima ureasa, producida por el *Helicobacter pylori* como mecanismo de adaptación al medio gástrico (46,53).

La prueba de antígeno de heces (SAT) detecta antígenos del *Helicobacter pylori* en muestras fecales. Esta prueba puede realizarse de dos formas, empleando el inmunoensayo enzimático (EIA) o el ensayo de inmunocromatografía (ICA). En el ICA, la muestra se deposita en una tira con anticuerpos específicos que cambia de color si el resultado es positivo. El EIA, por su parte, emplea un único anticuerpo específico, seguido de una enzima que genera una reacción visible en presencia del antígeno. No obstante, factores como el uso reciente de inhibidores de la bomba de protones, antibióticos, sales de bismuto o la calidad de la muestra (heces líquidas o contaminadas) pueden afectar a la precisión del resultado (46,54).

La prueba serológica permite detectar anticuerpos específicos frente al *Helicobacter pylori* en suero, saliva y orina; sin embargo, no distingue entre infecciones pasadas o actuales (46). Por lo tanto, esta prueba es la menos fiable, ya que un resultado positivo se puede observar después de varios meses de la infección, no se recomienda su uso (53).

Por otro lado, el uso de técnicas invasivas, como la endoscopia, está reservado principalmente para pacientes con signos de alarma, siempre que este recurso esté disponible. Estos signos de alarma incluyen vómitos persistentes, hemorragia digestiva, masa abdominal, pérdida de peso involuntaria y disfagia (53).

La disponibilidad de métodos no invasivos con elevada sensibilidad y especificidad permite realizar cribados con bajo coste económico y mínimo impacto para el paciente. Esta accesibilidad diagnóstica abre la puerta a la posible inclusión de nuevos grupos en los programas de cribado, como las personas con enfermedad de Parkinson, o aquellas con riesgo de desarrollarla, siempre que futuros estudios confirmen la asociación entre esta patología y la infección por el *Helicobacter pylori*.

### 3.3 TRATAMIENTO

Anteriormente, el tratamiento del *Helicobacter pylori* solo estaba indicado a las personas que presentaban síntomas de la infección. Sin embargo, esto cambió en el Consenso de Kioto, donde se reconoció la gastritis por el *Helicobacter pylori* como una enfermedad infecciosa. Por ello, fue incluida en la Clasificación Internacional de Enfermedades 11ª Revisión (ICD 11), recomendando tratar a todos los pacientes infectados por esta bacteria, presenten o no síntomas (50).

Actualmente, no existe un tratamiento universal con alta eficacia para erradicar la infección por el *Helicobacter pylori*. La elección del esquema terapéutico depende de varios factores como el uso previo de antibióticos por parte del paciente, el perfil de resistencia de la bacteria, el coste o la disponibilidad de fármacos (49,53,56). Además, la imposibilidad de realizar las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana (AST) a todos los pacientes antes de iniciar su tratamiento, debido a la falta de disponibilidad, conlleva un aumento de los niveles de resistencia, de fracaso del tratamiento y de uso innecesario de antibióticos (56).

Según la V Conferencia Española de Consenso sobre el *Helicobacter pylori* y la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria, se recomienda el siguiente esquema terapéutico (53,57):

Líneas	Opción A		Opción B
1ª línea	<b>Terapia cuádruple sin bismuto (concomitante):</b> IBP/12 horas Amoxicilina 1 g/12 horas Claritromicina 500 mg/12 horas Metronidazol 500 mg/12 horas <b>14 días</b>		<b>Terapia cuádruple con bismuto (Pylera):</b> IBP/12 horas Pylera 3 cápsulas/6 horas <b>10 días</b>
2ª línea	<b>Terapia cuádruple con bismuto (Pylera):</b> IBP/12 horas Pylera 3 cápsulas/6 horas <b>10 días</b>	<b>Terapia cuádruple con levofloxacino y bismuto:</b> IBP/12 horas Amoxicilina 1 g/12 horas Levofloxacino 500 mg/24 horas Bismuto 240 mg/12 horas <b>14 días</b>	<b>Terapia cuádruple con levofloxacino y bismuto:</b> IBP/12 horas Amoxicilina 1 g/12 horas Levofloxacino 500 mg/24 horas Bismuto 240 mg/12 horas <b>14 días</b>



<b>3ª línea</b>	<b>Terapia cuádruple con levofloxacin y bismuto:</b> IBP/12 horas Amoxicilina 1 g/12 horas Levofloxacin 500 mg/24 horas Bismuto 240 mg/12 horas <b>14 días</b>	<b>Terapia cuádruple con bismuto (Pylora):</b> IBP/12 horas Pylora 3 cápsulas/6 horas <b>10 días</b>	<b>Terapia cuádruple sin bismuto (concomitante):</b> IBP/ 12 horas Amoxicilina 1 g/12 horas Claritromicina 500 mg/12 horas Metronidazol 500 mg/12 horas <b>14 días</b>
<b>4ª línea</b>	<b>Terapia con rifabutina:</b>  IBP/12 horas Amoxicilina 1 g/12 horas Rifabutina 150 mg/12 horas +/- Bismuto 240 mg/12 horas <b>10-12 días</b>		

**Tabla 1. Algoritmo para el tratamiento inicial y de rescate de la infección por el *Helicobacter pylori* (12 original)** (Las cápsulas Pylora contienen: bismuto, tetraciclina y metronidazol)

**Fuente:** Gisbert JP, Alcedo J, Amador J, Bujanda L, Calvet X, Castro-Fernández M, et al. V Spanish Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection treatment. Rev Esp Enferm Dig. 2021; 133(10):392–417.

<b>Alergia a la penicilina</b>
<b>Terapia cuádruple con bismuto (Pylora):</b> IBP/12 horas Pylora 3 cápsulas/6 horas <b>10 días</b>
<b>Terapia cuádruple:</b>  IBP/12 horas Levofloxacin 500 mg/24 horas Claritromicina 500 mg/12 horas Bismuto 240 mg/12 horas <b>14 días</b>

**Tabla 2. Alternativa farmacológica en alérgicos a la penicilina para la erradicación de la infección por el *Helicobacter pylori* (14 original)**

**Fuente:** Fontanillas Garmilla N, Fernández Jorde S, Rivera Panizo I, Fernanda García Román. Documentos de consulta rápida: Manejo del *Helicobacter Pylori*. SEMERGEN.2024

También existe la terapia triple constituida por IBP, claritromicina y amoxicilina, que antes era la primera línea de tratamiento. Sin embargo, en España su eficacia ha disminuido al 70-80% en los últimos años (57). Asimismo, los consensos internacionales, como el consenso de Maastricht VI/Florence, sugieren la utilización de esquemas que logren una tasa de erradicación del 90% y abandonar el uso de tratamientos con claritromicina en lugares donde la resistencia a este antibiótico sea mayor del 15% (53).

Independientemente del tratamiento indicado, es fundamental asegurar que el paciente lo cumpla correctamente. Para ello, el profesional debe explicar con claridad la importancia de seguir todas las indicaciones y no abandonar el tratamiento. En concordancia, también se debe informar al paciente de los efectos secundarios, como la alteración transitoria del gusto, que pueden fomentar la interrupción del tratamiento. El éxito del tratamiento depende en gran parte de una buena adherencia. Además, proporcionar folletos o información escrita puede ayudar a que los pacientes sigan mejor las pautas (49,53). Tras el fracaso de dos tratamientos

erradicadores, se recomienda derivar al paciente al especialista en Digestivo, descartando previamente el incumplimiento terapéutico (53).

El objetivo es lograr la erradicación de esta bacteria con el menor número de tratamientos para evitar dañar la microbiota y prevenir resistencias. Para confirmar que el *Helicobacter pylori* ha sido eliminado, es necesario hacer una prueba de aliento al menos cuatro semanas después de terminar con los antibióticos y dos semanas tras suspender el IBP. O, en caso de emplear la prueba de antígeno en heces, los expertos recomiendan esperar al menos un mes (53).

### **3.3.1 PROBIÓTICOS**

Debido a la disminución de la tasa de erradicación del *Helicobacter pylori* con las terapias convencionales, ha sido necesario explorar nuevos regímenes terapéuticos, como la administración de probióticos en complemento con los tratamientos tradicionales (58).

Según la OMS, los probióticos son “microorganismos vivos que, ingeridos en cantidades suficientes, resultan beneficiosos para la salud del tracto gastrointestinal” (55).

La incorporación de probióticos en la terapia de erradicación del *Helicobacter pylori* ha mostrado resultados prometedores, ya que podría mejorar las tasas de erradicación, reducir la incidencia y gravedad de los efectos adversos, y mejorar la adherencia al tratamiento. Además, promueven la restauración de los desequilibrios microecológicos causados por el tratamiento erradicador (43,55,59).

En este sentido, el consenso de Maastricht VI/Florence ya había postulado que ciertos probióticos son eficaces para reducir los efectos secundarios gastrointestinales de las terapias de erradicación del *H. pylori* (50). Asimismo, una guía publicada en febrero de 2023 por la Organización Mundial de Gastroenterología, junto con dicho consenso, ha evidenciado que algunos probióticos (como *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Saccharomyces boulardii*) ayudan a reducir los efectos secundarios gastrointestinales del tratamiento antibiótico para la erradicación del *Helicobacter pylori* (53).

En concordancia, en un metaanálisis realizado por Wang et al., en el que se incluyeron 140 estudios, la tasa de erradicación del grupo tratado con probióticos fue del 84,1% y la incidencia de los efectos adversos, del 14,4%. En comparación, en el grupo placebo los porcentajes fueron de 70,5% y 30,1%, respectivamente (59). Estos resultados han sido respaldados por otros cuatro metaanálisis recientes realizados por Shi et al., Yu et al., Zhou et al. y Zhang et al. (55).

En cuanto a la administración de probióticos para la erradicación del *Helicobacter pylori*, se identifican tres estrategias principales: terapia previa a la erradicación, co-erradicación y posterradicación. Estas consisten en la administración de los probióticos antes, durante o después de la terapia farmacológica, respectivamente, y cada una de ellas presenta diversas ventajas. La administración previa potencia efectos inmunomoduladores y puede mejorar la probabilidad de éxito terapéutico; la administración simultánea, la más habitual, mejora la eficacia y reduce el riesgo de efectos secundarios; y la administración tras la erradicación ayuda a restaurar la microbiota intestinal y a prevenir la recolonización (59).

Generalmente, la terapia con probióticos se emplea como tratamiento adyuvante junto con el tratamiento farmacológico erradicador. Sin embargo, en ocasiones también se ha utilizado la monoterapia con probióticos para la erradicación del *Helicobacter pylori*. Aunque los probióticos no sustituyen a los antibióticos y existe evidencia concluyente de que los probióticos por sí solos no son efectivos para la erradicación de la bacteria, algunos estudios han mostrado una tasa de erradicación de hasta un 39%, lo que sugiere un posible método alternativo para pacientes alérgicos, niños asintomáticos o personas que rechazan la toma de antibióticos (53,59).

Los mecanismos que convierten a los probióticos en un coadyuvante en la terapia de erradicación del *Helicobacter pylori* son los siguientes:

**1. Los probióticos refuerzan la barrera de mucosa gástrica.**

Esta representa la primera línea de defensa, y algunos probióticos estimulan la secreción de moco, potenciando el efecto barrera (55,58).

**2. Los probióticos secretan sustancias antimicrobianas.**

Algunos probióticos secretan sustancias antimicrobianas como el ácido láctico, los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), el peróxido de hidrógeno y las bacteriocinas, que inhiben el crecimiento del *Helicobacter pylori* y reducen la actividad de la ureasa (43,55,60,61).

**3. Los probióticos interfieren en la colonización.**

Los probióticos compiten con el *Helicobacter pylori* por los sitios de unión en la mucosa gástrica, interfiriendo en la adhesión y facilitando su eliminación (60).

**4. Los probióticos modulan el sistema inmunológico.**

Los probióticos reducen la respuesta inflamatoria mediada por la interleucina 8 (IL-8) (56,61).

No obstante, a pesar de estos mecanismos potenciales, el uso de probióticos como terapia adyuvante para la erradicación del *Helicobacter pylori* sigue siendo un tema controvertido. Aunque numerosos estudios apoyan su eficacia, otros han obtenido resultados clínicos que rechazan la efectividad de los probióticos. Por ejemplo, en un estudio realizado por McNicholl et al., las tasas de erradicación fueron similares en ambos grupos (95% en el grupo placebo y 97% en el grupo probiótico), sin diferencias en el cumplimiento terapéutico ni en los efectos secundarios. De igual forma, en un estudio llevado a cabo por Lu et al., si bien el grupo probiótico presentó menor incidencia de efectos adversos, como diarrea y náuseas, no se observaron diferencias significativas en la tasa de erradicación entre los grupos (56,60,62).

Una hipótesis propuesta indica que la eficacia de la terapia adyuvante con probióticos podría estar condicionada por el tipo de probiótico, la forma de administración y la dosis utilizada (60,62).

## CONCLUSIÓN

El *Helicobacter pylori* es una bacteria de alta prevalencia a nivel mundial, al igual que la enfermedad de Parkinson. Además, el desconocimiento sobre la etiología de esta patología y la ausencia de un tratamiento curativo convierten en un punto de interés el planteamiento de nuevas líneas de investigación. En este contexto, la hipótesis de una posible asociación entre el *Helicobacter pylori* y la enfermedad de Parkinson ha despertado interés en la sociedad científica, centrándose numerosos estudios en su exploración en los últimos años.

Los hallazgos existentes sugieren indicios que respaldan esta relación entre el *Helicobacter pylori* y la enfermedad de Parkinson, identificándose varias vías de conexión y múltiples mecanismos fisiopatológicos. Sin embargo, la evidencia actual no es concluyente, y se desconoce si esta asociación pudiese ser causal, promotora, potenciadora o simplemente influir sobre los síntomas. Asimismo, varias investigaciones han reportado resultados contradictorios, negando la existencia de una conexión.

Por lo tanto, aunque muchos estudios apuntan a confirmar este vínculo, se requiere mayor investigación para poder alcanzar una evidencia sólida y concluyente.

En caso de confirmarse esta relación, supondría un avance significativo en el ámbito sanitario. Los profesionales de enfermería desempeñarían un papel clave en la educación en salud y en la prevención secundaria mediante programas de cribado y detección precoz.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Malfertheiner P, Camargo MC, El-Omar E, Liou JM, Peek R, Schulz C, et al. Helicobacter pylori infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2023;9(1):19.
2. FitzGerald R, Smith SM. An Overview of Helicobacter pylori Infection. *Methods Mol Biol*. 2021;2283:1–14.
3. Bessède E, Mégraud F. Microbiota and gastric cancer. *Semin Cancer Biol*. 2022;86(Pt3):11–17.
4. Baj J, Forma A, Flieger W, Morawska I, Michalski A, Buszewicz G, et al. Helicobacter pylori Infection and Extragastric Diseases—A focus on the Central Nervous System. *Cells*. 2021;10(9):2191.
5. Park AM, Tsunoda I. Helicobacter pylori infection in the stomach induces neuroinflammation: the potential roles of bacterial outer membrane vesicles in an animal model of Alzheimer's disease. *Inflammation and Regeneration*. 2022;41(2):39.
6. Li Y, Choi H, Leung K, Jiang F, Graham DY, Leung WK. Global prevalence of Helicobacter pylori infection between 1980 and 2022: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(6):553–564.
7. Ansari S, Yamaoka Y. Helicobacter pylori Infection, Its Laboratory Diagnosis, and Antimicrobial Resistance: a Perspective of Clinical Relevance. *Clin Microbiol Revi*. 2022;35(3):25821.
8. Pădureanu V, Dop D, Caragea DC, Rădulescu D, Pădureanu R, Forțofoiu MC. Cardiovascular and Neurological Diseases and Association with Helicobacter Pylori Infection—An Overview. *Diagnostics*. 2024;14(16):1781.
9. Salvatori S, Marafini I, Laudisi F, Monteleone G, Stolfi C. Helicobacter pylori and Gastric Cancer: Pathogenetic Mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):2895.
10. Santos MLC, De Brito BB, Da Silva FAF, Sampaio MM, Marques HS, Oliveira E Silva N, et al. Helicobacter pylori infection: Beyond gastric manifestations. *World J Gastroenterol*. 2020;26(28):4076–4093.
11. Noori M, Mahboobi R, Nabavi-Rad A, Jamshidzadeh S, Fakharian F, Yadegar A, et al. Helicobacter pylori infection contributes to the expression of Alzheimer's disease-associated risk factors and neuroinflammation. *Heliyon*. 2023;9(9):19607.
12. Douros A, Ante Z, Fallone CA, Azoulay L, Renoux C, Suissa S, et al. Clinically apparent Helicobacter pylori infection and the risk of incident Alzheimer's disease: A population-based nested case-control study. *Alzheimers Dement*. 2024; 20(3):1716–1724.
13. McGee DJ, Lu XH, Disbrow EA. Stomaching the possibility of a pathogenic role for helicobacter pylori in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*. 2018;8(3):367–374.
14. Pauwels EKJ, Boer GJ. Friends and Foes in Alzheimer's Disease. *Med Princ Pract*. 2023;32(6):313–322.
15. Gravina AG, Priadko K, Ciamarra P, Granata L, Facchiano A, Miranda A, et al. Extra-gastric manifestations of helicobacter pylori infection. *J Clin Med*. 2020;9(12):1–17.
16. Arabi TZ, Alabdulqader AA, Sabbah BN, Ouban A. Brain-inhabiting bacteria and neurodegenerative diseases: the “brain microbiome” theory. *Front Aging Neurosci*. 2023;15:1240945.

17. Loh JS, Mak WQ, Tan LKS, Ng CX, Chan HH, Yeow SH, et al. Microbiota–gut–brain axis and its therapeutic applications in neurodegenerative diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2024;9(1):37.
18. Doroszkiewicz J, Groblewska M, Mroczko B. The role of gut microbiota and gut–brain interplay in selected diseases of the central nervous system. *Int J Mol Sci*. 2021;22(18):10028.
19. Zheng Y, Bonfili L, Wei T, Eleuteri AM. Understanding the Gut–Brain Axis and Its Therapeutic Implications for Neurodegenerative Disorders. *Nutrients*. 2023;15(21):4631.
20. Chen Y, Xu J, Chen Y. Regulation of neurotransmitters by the gut microbiota and effects on cognition in neurological disorders. *Nutrients*. 2021;13(6):2099.
21. Tilocca B, Pieroni L, Soggiu A, Britti D, Bonizzi L, Roncada P, et al. Gut–brain axis and neurodegeneration: State-of-the-art of meta-omics sciences for microbiota characterization. *Int J Mol Sci*. 2020;21(11):4045.
22. Gomez-Ramirez U, Valencia-Mayoral P, Mendoza-Elizalde S, Murillo-Eliosa JR, Santos FS, Contreras-Rodríguez A, et al. Role of helicobacter pylori and other environmental factors in the development of gastric dysbiosis. *Pathogens*. 2021;10(9):1203.
23. Toledo ARL, Monroy GR, Salazar FE, Lee JY, Jain S, Yadav H, et al. Gut–Brain Axis as a Pathological and Therapeutic Target for Neurodegenerative Disorders. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3):1184.
24. Gorlé N, Bauwens E, Haesebrouck F, Smet A, Vandenbroucke RE. Helicobacter and the Potential Role in Neurological Disorders: There Is More Than Helicobacter pylori. *Front Immunol*. 2021;11:584165.
25. Wang F, Yao Z, Jin T, Mao B, Shao S, Shao C. Research progress on Helicobacter pylori infection related neurological diseases. *Ageing Res Rev*. 2024;99:102399.
26. Wei B rong, Zhao Y jia, Cheng Y feng, Huang C, Zhang F. Helicobacter pylori infection and Parkinson's Disease: etiology, pathogenesis and levodopa bioavailability. *Immun Ageing*. 2024;21(1):1.
27. Han ML, Chen JH, Tsai MK, Liou JM, Chiou JM, Chiu MJ, et al. Association between Helicobacter pylori infection and cognitive impairment in the elderly. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2018 Nov 1;117(11):994–1002.
28. Chen X, Wang N, Wang J, Liao B, Cheng L, Ren B. The interactions between oral-gut axis microbiota and Helicobacter pylori. *Front Cell Infec Microbiol*. 2022;12:914418.
29. Albaret G, Sifré E, Floch P, Laye S, Aubert A, Dubus P, et al. Alzheimer's Disease and Helicobacter pylori Infection: Inflammation from Stomach to Brain?. *J Alzheimers Dis*. 2020;73(2):801–809.
30. Wang X, Jiang D, Zhang X, Wang R, Yang F, Xie C. Causal associations between Helicobacter Pylori infection and the risk and symptoms of Parkinson's disease: a Mendelian randomization study. *Front Immunol*. 2024;15:1412157.
31. Fernández-Espejo E. Microorganisms associated with increased risk of Parkinson's disease. *Neurología (Engl Ed)*. 2023;38(7):495–503.
32. Shen S, Zhang C, Xu YM, Shi CH. The Role of Pathogens and Anti-Infective Agents in Parkinson's Disease, from Etiology to Therapeutic Implications. *J Parkinsons Dis*. 2022;12(1): 27–44.

33. Marogianni C, Sokratous M, Dardiotis E, Hadjigeorgiou GM, Bogdanos D, Xiromerisiou G. Neurodegeneration and inflammation—An interesting interplay in parkinson's disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21(22):1–15.
34. Fan HX, Sheng S, Zhang F. New hope for Parkinson's disease treatment: Targeting gut microbiota. *CNS Neurosci Ther.* 2022;28(11):1675–88.
35. Smeyne RJ, Noyce AJ, Byrne M, Savica R, Marras C. Infection and risk of Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.* 2021;11(1):31–43.
36. Shamsdin SA, Khazraei H, Jaber AR, Zamani M, Monjezi MR. Evaluation of Inflammatory Cytokine and Anti Helicobacter Pylori Antibodies in the Pathogenesis of Parkinson's Disease. *Middle East J Dig Dis.* 2022;14(1):96–102.
37. Gabrielli M, Zileri Dal Verme L, Zocco MA, Nista EC, Ojetti V, Gasbarrini A. The Role of the Gastrointestinal Microbiota in Parkinson's Disease. *Biomolecules.* 2024;15(1):26
38. Zhou S, Li B, Deng Y, Yi J, Mao G, Wang R, et al. Meta-analysis of the relations between gut microbiota and pathogens and Parkinson's disease. *Adv Clin Exp Med.* 2023;32(6):613–621.
39. Leta V, Klingelhoefer L, Longardner K, Campagnolo M, Levent HÇ, Aureli F, et al. Gastrointestinal barriers to levodopa transport and absorption in Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2023;30(5): 1465–1480.
40. Menozzi E, Schapira AHV. The Gut Microbiota in Parkinson Disease: Interactions with Drugs and Potential for Therapeutic Applications. *CNS Drugs.* 2024;38(5):315–331.
41. Nyholm D, Hellström PM. Effects of helicobacter pylori on levodopa pharmacokinetics. *J Parkinsons Dis.* 2021;11(1): 61–69.
42. Ivan IF, Irincu VL, Diaconu Ștefania, Falup-Pecurariu O, Ciopleiaș B, Falup-Pecurariu C. Gastro-intestinal dysfunctions in Parkinson's disease (Review). *Exp Ther Med.* 2021;22(4):1083.
43. Beydoun MA, Beydoun HA, Hu YH, El-Hajj ZW, Georgescu MF, Noren Hooten N, et al. Helicobacter pylori, persistent infection burden and structural brain imaging markers. *Brain Commun.* 2024;6(2):88.
44. Liu M, Gao H, Miao J, Zhang Z, Zheng L, Li F, et al. Helicobacter pylori infection in humans and phytotherapy, probiotics, and emerging therapeutic interventions: a review. *Front Microbiol.* 2024;14:1330029.
45. Öztekin M, Yılmaz B, Ağagündüz D, Capasso R. Overview of Helicobacter pylori Infection: Clinical Features, Treatment, and Nutritional Aspects. *Diseases.* 2021;9(4):66.
46. Hu Y, Zhu Y, Lu NH. The management of Helicobacter pylori infection and prevention and control of gastric cancer in China. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:1049279.
47. Costa LCMC, Das Graças Carvalho M, La Guárdia Custódio Pereira AC, Teixeira Neto RG, Andrade Figueiredo LC, Barros-Pinheiro M. Diagnostic Methods for Helicobacter pylori. *Med Princ Pract.* 2024;33(3):173–84.
48. Mestre A, Sathiya Narayanan R, Rivas D, John J, Abdulqader MA, Khanna T, et al. Role of Probiotics in the Management of Helicobacter pylori. *Cureus.* 2022;14(6):26463.
49. Aumpan N, Mahachai V, Vilaichone R korn. Management of Helicobacter pylori infection. *JGH Open.* 2022;7(1): 3–15.

50. Katelaris P, Hunt R, Bazzoli F, Cohen H, Fock KM, et al. Directrices mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología *Helicobacter pylori*. 2021.
51. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou JM, Schulz C, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022;71(9):1724–1762.
52. Schuetz AN, Theel ES, Cole NC, Rothstein TE, Gordy GG, Patel R. Testing for *Helicobacter pylori* in an era of antimicrobial resistance. *J Clin Microbiol*. 2024;62(2):73223.
53. Liou JM, Malfertheiner P, Lee YC, Sheu BS, Sugano K, Cheng HC, et al. Screening and eradication of *Helicobacter pylori* for gastric cancer prevention: The Taipei global consensus. *Gut*. 2020;69(12):2093–112.
54. Fontanillas Garmilla N, Fernández Jorde S, Rivera Panizo I, Fernanda García Román. Documentos de consulta rápida: Manejo del *Helicobacter Pylori*. SEMERGEN. 2024
55. Qiu E, Li Z, Han S. Methods for detection of *Helicobacter pylori* from stool sample: current options and developments. *Braz J Microbiol*. 2021;52(4):2057–2062.
56. Liang B, Yuan Y, Peng XJ, Liu XL, Hu XK, Xing DM. Current and future perspectives for *Helicobacter pylori* treatment and management: From antibiotics to probiotics. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:1042070.
57. Yamaoka Y. Revolution of *Helicobacter pylori* treatment. *J Gastroenterol Hepatol*. 2024;39(6):1016–1026.
58. Gisbert JP, Alcedo J, Amador J, Bujanda L, Calvet X, Castro-Fernández M, et al. V Spanish Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection treatment. *Rev Esp Enferm Dig*. 2021; 133(10):392–417.
59. Sun Q, Yuan C, Zhou S, Lu J, Zeng M, Cai X, et al. *Helicobacter pylori* infection: a dynamic process from diagnosis to treatment. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;19:1257817.
60. Baryshnikova N V, Ilina AS, Ermolenko EI, Uspenskiy YP, Suvorov AN. Probiotics and autoprobiotics for treatment of *Helicobacter pylori* infection . *World J Clin Cases*. 2023;11(20):4740–4751.
61. Viazis N, Argyriou K, Kotzampassi K, Christodoulou DK, Apostolopoulos P, Georgopoulos SD, et al. A Four-Probiotics Regimen Combined with A Standard *Helicobacter pylori*-Eradication Treatment Reduces Side Effects and Increases Eradication Rates. *Nutrients*. 2022;14(3):632.
62. Bai X, Zhu M, He Y, Wang T, Tian D, Shu J. The impacts of probiotics in eradication therapy of *Helicobacter pylori*. *Arch Microbiol*. 2022;204(12):692.