

ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA DE PRODUCTOS NATURALES CONTRA *Helicobacter pylori*

¹Diana Zea, ¹Martín Bayona

Facultad de Ciencias de la Salud. Programa de Medicina. Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales
U.D.C.A. Bogotá, Colombia. Email mabayona@udca.edu.co

RESUMEN

Desde el hallazgo e identificación de *Helicobacter pylori* en material de tejido gástrico por Marshall y Warrent en 1983, nuestro conocimiento sobre esta infección ha evolucionado notablemente. Se acepta al momento actual, su rol dentro de la multifactoriedad de la patología ulcero péptica gastroduodenal y el adenocarcinoma gástrico. En la actualidad, numerosas terapias a base de antibióticos están disponibles, Sin embargo, estas terapias tienen varios problemas, incluyendo la aparición de resistencia y los efectos adversos asociados a los antibióticos, el riesgo de re-infección y el alto costo de dicho tratamiento. Este trabajo resume y analiza los estudios recientes más relevantes de plantas con actividad anti *Helicobacter pylori*. Las especies vegetales se presentan como una fuente muy diversa para la obtención de compuestos activos con potencial bactericida, así como para el desarrollo de nuevas terapias diseñadas para el control de H pylori.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, Productos naturales, Actividad antimicrobiana, Agentes derivados de plantas.

ABSTRACT

ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF NATURAL PRODUCTS AGAINST *Helicobacter pylori*

Since its discovery and identification in gastric tissue by Marshall and Warren in 1983, our knowledge about the effects of *Helicobacter pylori* infection has grown considerably. Its role in the multifactorial pathology of peptic ulcer disease (gastroduodenal ulcer disease), gastric adenocarcinoma, is now widely accepted. Currently, numerous antibiotic-based therapies are available. However, these therapies have several problems, including the appearance of resistance to the antibiotics used and associated adverse effects, the risk of re-infection and the high cost of treatment. This paper summarizes and analyzes the most important recent studies of plants with anti H. pylori activity. Plants species are presented as a very diverse source of bactericidal compounds, as well as for the development of new therapies for H. pylori control.

Key words: *Helicobacter pylori*, natural products, antimicrobial activity, plant-derived agents.

Recibido: 11/07/2017. Aprobado: 10/11/2017.

INTRODUCCIÓN

Helicobacter pylori es uno de los patógenos más frecuentes en la población mundial, esta bacteria Gram negativa, ha sido identificada como el agente causal de la ulcera péptica y clasificada como carcinógeno tipo I (1-3). Este microorganismo, coloniza en forma casi exclusiva la superficie apical del epitelio gástrico, desencadenando una respuesta inflamatoria local conocida con el nombre de gastritis cuya intensidad y extensión son variables. Produce además una respuesta inmune sistémica, pero que no es, capaz de eliminar la bacteria, persistiendo la infección en la mayoría de los casos, durante toda la vida. (4)

H. pylori habita y persiste en el estómago humano ya que posee una serie de factores y mecanismos asociados a tres tipos: a. Factores de colonización gástrica. b. Factores involucrados con la inflamación. c. Factores de sobrevivencia. (5,6)

La primo infección ocurre en general durante la infancia y es habitualmente asintomática.

La mayor parte de las personas infectadas nunca desarrollarán alguna consecuencia patológica clínicamente significativa, aunque el 100% sufre gastritis, alrededor de un 10% desarrollara una úlcera péptica, y menos del 1% un cáncer gástrico. (3)

El tratamiento convencional usado para el abordaje de las infecciones producidas por *H. pylori* es conocido con el nombre de triple terapia, el cual se realiza mediante la combinación de dos antibióticos como: claritromicina, amoxicilina, tetraciclina o metronidazol. Adicionando un inhibidor de secreciones acidas. (7)

El tratamiento de erradicación además de costoso puede ser inefectivo, generar reacciones adversas en los pacientes o cepas resistentes a los antibióticos, por lo que los estudios

de búsqueda de una vacuna terapéutica centran la atención de las investigaciones actuales (8, 9).

Las terapias no antibióticas, en las cuales se emplean fitomedicamentos, probióticos y alimentos, se ha investigado cada vez más para combatir a *H. pylori* (10,11). Los productos naturales, específicamente los de origen vegetal, constituyen potenciales fuentes para el descubrimiento y desarrollo de nuevos agentes efectivos contra las infecciones que hoy en día resultan difíciles de tratar. Varios grupos de investigación alrededor del mundo han encontrado miles de compuestos que presentan efectos inhibitorios sobre todo tipo de microorganismos incluyendo por supuesto a *H. pylori*. (12, 13, 14, 15) El primer trabajo de plantas anti *H. pylori* es de Cassel-Beraud, (15) y a partir de este tipo de estudios ha aumentado considerablemente; dichos trabajos han evaluado extractos íntegros de una cantidad considerable de especies medicinales. (16-20) En este artículo se revisarán y discutirán algunos ejemplos de estas líneas de investigación en la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas para el control y la erradicación de *H. pylori*.

ASPECTOS GENERALES

H. pylori, fue identificada en Australia por los investigadores Barry Marshall y J. Robin Warren, esta bacteria fue aislada a partir de especímenes de biopsias gástricas de pacientes con gastritis crónica y úlcera péptica. (21)

El género *Helicobacter* se describe integrado por Bacilos Gram negativos, de aspecto curvado, con una longitud de 2,5 a 5 mm y un grosor de 0,5 a 1 mm. Sus extremos son redondeados, y pueden presentar un mechón polar de 4 a 6 flagelos. Se caracterizan por ser bacterias microaerófilas de crecimiento lento, cuya temperatura óptima es de 37 °C. Es oxidasa, catalasa y ureasa positiva. (22)

Múltiples factores participan en la inflamación gástrica, la alteración de la producción de ácido gástrico y la destrucción tisular que son característicos de la enfermedad por *H. pylori*. (23)

La colonización inicial se ve facilitada por: 1) la inhibición de la producción de ácido por una proteína bacteriana inhibidora de ácido, y 2) la neutralización de los ácidos gástricos por el amonio generado por la actividad de la ureasa bacteriana. (24)

La actividad de la ureasa bacteriana se incrementa por una proteína de shock térmico (HspB) que se co expresa con la ureasa en la superficie de la bacteria. Las células de *Helicobacter* dotadas de gran movilidad pueden atravesar la mucosidad gástrica y adherirse a las células epiteliales. (20) El daño tisular localizado está mediado por los residuos de ureasa, mucinasa, fosfolipasas y la actividad de cito toxina formadora de vacuolas, la cual lesiona a las células epiteliales y junto con la ureasa y el lipopolisacárido bacteriano, estimula la respuesta inflamatoria. *H. pylori* se

protege de la fagocitosis y de la muerte intracelular a través de la producción de superóxido dismutasa y de catalasa. *H. pylori* produce también factores que estimulan: 1) la secreción de interleucina 8 (IL-8); 2) la síntesis del factor activador de plaquetas que conduce a hipersecreción de ácido gástrico, y 3) la muerte programada de las células epiteliales gástricas. (21)

Se han evaluado numerosas pautas de antibióticos en el tratamiento de las infecciones por *H. pylori*. El uso de un único antibiótico o de un antibiótico combinado con bismuto no es eficaz. La tasa de éxito más alta en la curación de la gastritis o la úlcera péptica se ha logrado mediante la combinación de un inhibidor de la bomba de protones (p. ej., omeprazol) con uno o más antibióticos (p. ej., tetraciclina, claritromicina, amoxicilina, metronidazol). También se puede añadir bismuto. En este momento se emplean diversos regímenes de tratamiento; sin embargo, el tratamiento con la combinación de tetraciclina, metronidazol, bismuto y omeprazol durante 2 semanas se asocia a una tasa de erradicación superior al 90%. (22,23) El aumento creciente de la resistencia a metronidazol puede obligar a administrar una combinación alternativa de antibióticos.

Se han puesto en marcha diversos estudios centrados en el desarrollo de una vacuna frente

a *H. pylori*. La ureasa y la proteína de choque térmico HspB se expresan únicamente en la superficie de las bacterias. Todavía no se ha demostrado el éxito de usar estos antígenos en una vacuna. (25)

Actualmente se conoce que éste patógeno es el responsable de la infección bacteriana crónica gastrointestinal más común en el mundo, estimándose que la prevalencia mundial está por arriba del 50%. Así mismo, es la responsable de 85% de las úlceras gástricas y de 95% de las duodenales, y está ligada al desarrollo de cáncer gástrico, que es la segunda causa de muerte a nivel mundial (26).

Actualmente se emplean unas 20.000 especies de plantas superiores y se calcula que unos 3300 millones de personas en el mundo utilizan regularmente este tipo de manejos para combatir enfermedades infecciosas, la cual incluye tanto la población de países en vías de desarrollo como desarrollados; por ejemplo, en 1997 un 12,1% de los norteamericanos se auto medicó con productos vegetales, lo que significa un monto en ventas de 4 a 5 mil millones de dólares (27-30). Este interés por la medicina tradicional se refleja en la investigación de plantas medicinales con posible efecto anti *H. pylori*, lo que es alentado por el aumento en las cepas resistentes a los antibióticos empleados en su tratamiento y al alto costo de esos tratamientos, lo que es un aliciente en países en desarrollo, donde la prevalencia de este agente es mayor. (31)

Las pesquisas han llevado a considerar la medicina tradicional como fuente de posibles vías de análisis; así,

inicialmente se investiga el posible efecto anti-*Helicobacter*, mediante pruebas de inhibición in vitro empleando extractos crudos de las plantas y en una segunda etapa las investigaciones conducen al estudio de fracciones del extracto en pos de los principios activos. (31) Posteriormente, se plantea la evaluación in vivo, ya sea en animales de experimentación o con voluntarios (32). Cabe resaltar que actualmente no se evidencian en los diferentes trabajos los mecanismos específicos por los cuales algún compuesto o derivado de plantas ejercen su acción; dichos esfuerzos se han enfocado en estudiar los efectos sobre enzimas específicas del metabolismo o sobre factores de virulencia de los diferentes microorganismos evaluados (33,34 y 35).

En algunas regiones se han llevado a cabo investigaciones con hierbas medicinales nativas, por ejemplo, en China (33), México (34-36), Irán (37-38), Taiwán (39), África (40-41) y Grecia (42). La mayoría de informes se refiere a la actividad de la planta, ya sea para uso medicinal o alimentario.

Adicionalmente las investigaciones se han centrado en la búsqueda de compuestos puros o químicamente modificados con el objeto de identificar moléculas activas contra *H. pylori*. A partir de estos estudios fitoquímicos se han identificado muchos compuestos con notable efecto anti *H. pylori* (43).

Son variados los compuestos reportados con actividad anti-*H. pylori* in vitro, dentro de los que se destacan flavonoides, taninos, cumarinas, quinolonas, alcaloides y terpenos (44,45).

Sin embargo, muy pocos de ellos conservan su actividad in vivo; dentro de estos tenemos las catequinas (44), a quien se le atribuyen propiedades anti inflamatorias, cicatrizantes y anti cancerígenas. La eficiencia de estos compuestos está determinada por la presencia de ácido gálico, así como de grupos hidroxilo en su estructura. La Epigallocatequina gálata (44), es el compuesto más activo. Utilizando gerbos como animales de prueba, se ha demostrado que la mezcla de catequinas disminuye el número de bacterias y las erradica de un 10 – 36 % de los animales tratados.

Entre los posibles mecanismos de acción de estos compuestos se ha demostrado que tienen efectos sobre varios componentes de los factores de virulencia como: la ureasa (45), adherencia (46-48), motilidad y algunas enzimas metabólicas (50,52). A continuación, se describirán ejemplos de investigaciones realizadas con plantas o productos vegetales contra *H. pylori*.

Ajo

El Ajo (*Allium sativum*), no solamente es un condimento, sino que además posee propiedades terapéuticas (52). Estos efectos se le atribuyen a los tiosulfatos, que son compuestos órganos sulfurados que son los responsables del sabor y olor del ajo. El interés en el estudio de las propiedades terapéuticas del ajo surgió cuando se observó una relación inversa, entre el consumo de ajo y la incidencia de cáncer gástrico (53,54). La actividad anti *H. pylori*, ha sido ampliamente documentada, aunque algunos estudios han informado resultados negativos. Se realizó un estudio in vitro, en el cual se administraron extractos puros de ajo obteniéndose valores de CMI de 40 µg/ml y administrando compuestos como la alicina obteniendo valores de CMI de 10-25 µg/ml (54). Sin embargo al realizar al reproducir estos ensayos in vivo la viabilidad de la bacteria no se vio afectada; resultados similares se obtuvieron al incluir rodajas de ajo en la dieta de los pacientes que tenían infecciones por *Helicobacter*(55). Es necesario realizar más ensayos clínicos con el ajo para demostrar su actividad antibacteriana.

Brócoli

Varios estudios previos realizados in vitro y con animales han mostrado que el isotiocianato de sulforano, que se encuentra abundantemente en el brócoli, inhibe la infección producida por *H. pylori* y bloquea la formación de tumores gástricos (56,58). Esto sugiere que el consumo de brócoli previene la gastritis crónica atrófica producida por esta bacteria. Resumiendo,

La realización de pruebas en animales y ratones ha mostrado evidencias de que el brócoli puede tener dos mecanismos de acción: un efecto directo bacteriostático, lo que lleva a una disminución de la gastritis y un efecto indirecto mediante la inducción de cito protección en la mucosa gástrica (58).

Té Verde

El té verde es una de las bebidas más consumidas en todo el mundo y se ha demostrado que inhibe el crecimiento de *H. pylori* (59).

Gracias a su variada composición química, el té posee interesantes efectos terapéuticos. Los polifenoles del té verde son potentes antioxidantes, estudios han demostrado que suprimen los radicales libres de una manera más eficaz que las vitaminas C o E. Además, se ha comprobado su actividad anti cancerígena en diferentes tipos de cáncer.

Estudios in vitro realizados con extractos de té, han demostrado una notable acción antibiótica de estos contra *H. pylori* y *H. felis* (59,60).

En modelos in vivo, la administración de té verde; también mostro resultados alentadores. En un caso puntual el té verde disminuyó el número de bacterias y porcentaje de inflamación en ratones BalB C-57 infectados con *H. pylori* (59). En nuestro grupo se evaluó Té verde frente a *H. pylori* a nivel in vitro encontrando un efecto inhibitorio promisorio lo cual demuestra su actividad antimicrobiana.

Vino Tinto

La actividad antibacteriana del vino tinto contra *H. pylori* ha sido atribuida a compuestos como el resveratrol (60,61), obteniéndose valores de MIC entre 6,25 y 25 mg / ml. Adicionalmente, se ha observado que en estudios in vitro esta bebida inhibe la conducción de iones y ureasa, así como la vacuolización celular (60,61). Estos efectos, han sido atribuidos a su alta concentración de polifenoles

Regaliz

En la medicina hindú y asiática se ha utilizado esta planta en el tratamiento de úlceras pépticas. Muchos estudios han evaluado in vitro el efecto antibiótico del regaliz sobre algunos metabolitos de *H. pylori* (62,63). Extractos de regaliz fueron probados con 29 cepas de *H. pylori* obtenidas de biopsias humanas eliminando en un 79 % la infección, por estas razones se considera al Regaliz como una planta que tiene efectos significativos para el control de las infecciones producidas por *H. pylori*.

Miel y Propóleos

La miel es ampliamente conocida por sus propiedades antibacterianas.

Los mecanismos antibacterianos que se le atribuyen son: un efecto osmótico debido a su alto contenido de azúcar y peróxido de hidrógeno (64). La miel de Manuka es extraída de una planta salvaje de Nueva Zelanda conocida con el nombre científico de *Leptospermum-scoparium*, es un arbusto salvaje indígena que genera flores rosadas y blancas que genera un néctar que es utilizado por las abejas para producir miel. Esta miel contiene altas cantidades de peróxido de hidrogeno y del compuesto metil glioxal que le confieren un alto poder antibacteriano (65). Así lo han demostrado ensayos realizados in vitro contra *H. pylori* (66).

Arándanos

Las primeras investigaciones in vitro del arándano americano contra *H. pylori* dejan la evidencia del papel antiadherente en la pared gástrica, la cual se pudo constatar en un ensayo clínico llevado a cabo por investigadores de la universidad de Pekín, quienes demostraron que el consumo de 250 ml de jugo de arándanos americanos al día, durante 90 días, comparados con un placebo, evita infecciones por éste patógeno (67,68). Dentro de la experiencia que se ha tenido en el grupo de investigación hemos podido comprobar que el microorganismo no inhibe a *H. pylori* a

nivel in vitro, lo cual confirma lo dicho por la mayoría de autores referente al papel antiadherente de este producto.

Otras Plantas

La utilización de plantas o de sus extractos para la curación de diversas infecciones es una práctica antigua, conocida por múltiples culturas y de amplia utilización en la actualidad (69-73). La frecuente presentación de efectos adversos en los tratamientos convencionales utilizados para contrarrestar las infecciones producidas por *Helicobacter* hace que la utilización de plantas sea la primera medida terapéutica a tener en cuenta, por su fácil disponibilidad, efectividad y bajos costos (71-76).

Existen múltiples investigaciones reportadas en la literatura científica con diversas plantas con actividad bactericida contra *Helicobacter*.

Entre otros antecedentes se tiene que el estudio realizado con los extractos acuosos de diferentes especies vegetales de amplio uso culinario y medicinal en Asia (*Cúrcuma longa*, *Borago officinalis*, *Capsicum annum*, *Zingiber officinale*, *Origanum vulgare*, *Nigella sativa* y *Cuminum cyminum*) reporta un efecto inhibitorio sobre el crecimiento de siete cepas de *H. pylori* (48).

En 2007, un grupo mexicano realizó una revisión y reporto el uso de 327 plantas medicinales y comestibles; encontrando una actividad bactericida del 60.8% en las especies de plantas analizadas (77). Posteriormente este mismo grupo estudio la actividad antibacteriana de 53 plantas medicinales que se emplean tradicionalmente en México y utilizando la técnica de dilución en agar sobre varias cepas de *H. pylori* encontraron que los mayores efectos inhibitorios se presentaron con los extractos acuosos de *Artemisa ludoviciana*, *Cuphea aequipetala*, *Ludwigia repens* y *Menta piperita* (34).

Para terminar en lo que hace referencia al presente artículo de “Revisión”, las plantas representan un gran recurso del cual disponemos actualmente para el tratamiento de las infecciones producidas por *H. pylori*, por tal razón es necesario investigar y tratar de dilucidar los mecanismos por medio de los cuales las plantas inducen efectos bactericidas contra éste patógeno. Para explicar estos mecanismos se ha sugerido que los tratamientos con plantas pueden tener diferentes efectos sobre dichas infecciones. Dentro de estos efectos encontramos: Efecto preventivo, el cual poseen algunas plantas que se consumen frecuentemente en la dieta.

Un efecto atenuante que es posiblemente el principal mecanismo de acción en las plantas sobre la bacteria, ya que disminuye su número o retrasa su crecimiento. Y por último un efecto eliminador; el cual se ha observado en estudios in vitro, pero no ha sido encontrado en las pruebas realizadas in vivo, sin embargo, los compuestos puros

tienen un gran potencial para ser incluidos en la terapia o en combinación con otros antibióticos.

CONCLUSIÓN

Las enfermedades gástricas graves asociadas a la infección por *H. pylori* todavía constituyen una amenaza para la salud pública en diferentes partes del mundo; esto sumado a la falta de adherencia a los tratamientos existentes actualmente, a los efectos adversos provocados con la terapia combinada y a la creciente resistencia del microorganismo a los antibióticos.

Se hace necesaria la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas seguras que permitan la erradicación de la bacteria.

Debemos aprovechar el gran potencial que tienen las plantas y los productos naturales contra las infecciones causadas por *H. pylori*.

Sin embargo, es de vital importancia, realizar una mayor cantidad de ensayos in vivo, así como la realización de estudios clínicos bajo condiciones estandarizadas que permitan incluir estas nuevas terapias en el tratamiento convencional de las infecciones gastrointestinales en general.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. López S, Puig I, Calvet X, Villoria A, Baylina M, Muñoz N, Sánchez J, Suarez D, García J. Systematic review and meta-analysis: susceptibility-guided versus empirical antibiotic treatment for *Helicobacter pylori* infection. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 2447–2455.
2. Gokben O, Yasar D, Kaan D, Ibrahim O. Prevalence of *Helicobacter pylori* in children in eastern Turkey and molecular typing of isolates. *Brazilian Journal of Microbiology* 2015; 46, 2, 505-511.
3. Muhammad Miftahussurur, Rabi Prakash Sharma, Pradeep Krishna Shrestha, Rumiko Suzuki, Tomohisa Uchida, Yoshio Yamaoka. Molecular Epidemiology of *Helicobacter pylori* Infection in Nepal: Specific Ancestor Root. *Plos One* 2015; 30, 1-16.
4. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 1175-86.)
5. Herrera V, Parsonnet J. *Helicobacter pylori* and gastric adenocarcinoma. *Clin. Microbiol. Infect.* 2009. 15:971-976.
6. Suerbaum M. *Helicobacter pylori* infection. *N. Engl. J. Med.* 2002 347:1175-1186.
7. Cogo L, Monteiro C, Dalarmi M. Anti-*Helicobacter pylori* activity of plant extracts traditionally used for the treatment of gastrointestinal disorders. *Bras. J.Microbiol.* 2010,41(2) 304-309.
8. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646-664.
9. Graham D, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut* 2010; 59: 1143-53.
10. Kamiji, M.; Oliveira, R. Non-Antibiotic Therapies for *Helicobacter pylori* infection. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 2005 17(9):973-981.
11. Keenan, J., Salm, N., Hampton, M., Wallace, A. "Individual and combined effects of foods on *Helicobacter pylori* growth. *Phytotherapy Research.* 2010 24(8):1229-1233.
12. Ayala G, Hinojosa W, De la Cruz C, Romero I. Exploring alternative treatments for *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2014, 14; 20 (6) 1450-1459.
13. Safavi M, Sans A, Foroumari A,
14. Henao S, Martínez J, Pacheco N. Antibacterial activity of aqueous extracts of *Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown against *Helicobacter pylori*. *Rev Col Gastroenterol.* 2011, 26 (2) 82-87.
15. Preliminary study of the prevalence of *Helicobacter pylori* in Tananarive, Madagascar and the antibacterial activity in vitro of 13 Malagasy medicinal plants on this germ. *Arch Inst Pasteur Madagascar.* 1991; 59 (1) ,9-23.
16. Goncalvez C, Soldati P, Silva A, Venancio R, Alfonso M, Chaves M, Rezende N. Biological Activities of *Solanum sessiliflorum* Dunal. *Biosci. Journal.* 2013; 29 (4) 1028-1037.

17. Leal C, Orozco N, Rivera J, Monterroso L. In Vitro activity against *Helicobacter pylori* by ethanol extracts from sixteen medicinal plants used for chronic gastrointestinal diseases in Guatemala. *Acta Horticulturae*.2014; 1030.11.
18. Brea M, Alarcón T, Domingo D, Díaz J. Inhibitory effect of Gram-negative and Gram-positive microorganisms against *Helicobacter pylori* clinical isolates. *Journal of Antimicrobial Chemoterapy*.2008; 61, 139-142.
19. Brown J, Huang G, Haley V, Jiang X. Antibacterial effects of Grape Extracts on *Helicobacter pylori*. *Appl. Environ. Microbiol*. 2009; 75 (3), 848-852.
20. Bonifácio B, Dos Santos M, Da Silva P, Bauab, T.. Antimicrobial activity of natural products against *Helicobacter pylori*: a review. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 2014; 13 (54).
21. Makola D, Peura DA, Crowe SE. *Helicobacter pylori* infection and related gastrointestinal diseases. *J Clin Gastroenterol*.2007; 41: 548-558.
22. Cover T, Blazer M. *Helicobacter pylori*, a paradigm for chronic mucosa inflammation: Pathogenesis and implication for eradication and prevention. *Adv Int Med* 1996; 41:85-117.
23. Peek R, Fiske C, Wilson K. Role of innate immunity in *Helicobacter pylori* induced gastric malignancy. *Physiol Rev*. 2010; 90(3)831-858.
24. Lina T, Alzahrani S, Gonzalez J, Pinchiuk I, Beswick E, Reyes V. Immune evasion strategies used by *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol*. 2014; 28,20(36) 12753-66.
25. Del Giudice G, Malfertheiner P, Rappuoli R. Development of vaccines against *Helicobacter pylori*. *Expert Rev. Vaccines*.2009; 8(8) 1037-1049.
26. International Agency for research on Cancer. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Monographs on the Evaluation of carcinogenics risks to humans. 1994 Vol. 61. Lyon: IARC
27. Boyanova L. Comparative evaluation of the activity of plant infusions against *Helicobacter pylori* strains by three methods. *World J Microbiol Biotechnol*. 2014; 30(5) 1633-1637.
28. García R, Herrera F. Evaluación de la inhibición del crecimiento de cinco cepas bacterianas patógenas por extractos acuosos de *Allium sativum*, *Allium fistulosum* y *Allium* cepa: estudio preliminar in vitro. *Bistua: Revista de la Facultad de Ciencias Básicas* 2007, 5 .
29. Lin Y, Kwon Y, Labble R, Shetty K. Inhibition of *Helicobacter pylori* and associated urease by oregano and cranberry phytochemical synergies. 2005; 7 (12) 8558-8564.
30. Vitor J, Vale F. Alternative therapies for *Helicobacter pylori*: probiotics and phytomedicine. 2011; *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2011 63 (1) 153-164
31. Babarikina A, Nicolajeva V, Babarykin D. Anti-*Helicobacter* Activity of Certain Food Plant Extracts and Juices and their Composition In Vitro. *Food and Nutrition Sciences*; 2011 2(8) 868-877.
32. Rossi G, Ruggiero P, Peploni S, Pancotto L, Fortuna D, Laureti L, Volpini G, Mancianti S, Corazza M, Taccini E, Di Pisa F, Rappuoli R, Del Giudice G. Therapeutic vaccination against *Helicobacter pylori* in the Beagle dog experimental model: safety, immunogenicity and efficacy. *Infect Immun*. 2004; 72 3252-3259.
33. Higuchi K, Arakawa T, Ando K, Fujiwara Y, Uchida T, Kuroki T. Eradication of *Helicobacter pylori* with a Chinese herbal medicine without emergence of resistant colonies. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94, 1419-1420.
34. Ankli A, Heinrich M, Bork P, Wolfram L, Bauerfeind P, Brun R, Schmid C, Weiss C, Bruggisser R, Gertsch J, Wasecha M, Sticher O. Yucatec Mayan medicinal plants: evaluation based on indigenous uses. *J Ethnopharmacol*. 2002; 79, 43-52.
35. Castillo I, Gonzalez V, Aguilar J, Martinez G, Linares E, Bye R, Romero I. Anti-*Helicobacter pylori* activity of plants used in Mexican traditional medicine for gastrointestinal disorders. *J Ethnopharmacol* 2009; 122, 402-405.
36. Robles R, Velasquez C, Garibay A, Galvez J, Ruiz E. Antimicrobial activity of Northwestern Mexican plants against *Helicobacter pylori*. *J Med Food* 2011; 14, 1280-1283

37. Nariman F, Eftekhari F, Habibi Z, Falsafi T. Anti-*Helicobacter pylori* activities of six Iranian plants. *Helicobacter*. 2004; 9,146-151.
38. Hajimahmoodi M, Shams M, Saniee P, Safavi M, Khanavi M, Akbarzadeh Y, Shafiee A, Foroumadi A. In vitro antibacterial activity of some Iranian medicinal plants extracts against *Helicobacter pylori*. *Nat Prod Res*. 2011; 25,1059-1066
39. Wang Y, Huang T. Screening of Anti-*Helicobacter pylori* herbs deriving from Taiwanese folk medicinal plants. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2005; 43, 295-300.
40. Fabry W, Okemo P, Ansorg R. Activity of east African medicinal plants against *Helicobacter pylori*. *Chemotherapy*. 1996; 42, 315-317.
41. Ndip R, Malange A, Mbulah S, Luma H, Malongue A, Ndip L, Nyongbela K, Wirmun C, Efange S. In vitro anti-*Helicobacter pylori* activity of extracts of selected medicinal plants from North West Cameroon. *J Ethnopharmacol*. 2007; 114,452-457.
42. Stamatis G, Kyriazopoulos P, Golegou S, Basayiannis A, Skatltsas S, Skaltsa H. In vitro anti-*Helicobacter pylori* activity of Greek herbal medicines. *J Ethnopharmacol*. 2003; 88,175-179.
43. Kawase M, Motohashi N. Plant derived leading compounds for eradication of *Helicobacter pylori*. *Curr Med Chem-Anti-Infective Agents*. 2004; 3, 89-100.
44. Mabe K, Yamada M, Oguni I, Takahashi T. In vitro and in vivo activities of tea catechins against *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999; 43,1788-1791.
45. Amin M, Anwar F, Naz F, Mehmood T, Saari N. Anti-*Helicobacter pylori* and urease inhibition activities of some traditional medicinal plants. *Molecules*. 2013;18, 2135-2149.
46. Asha M, Debraj D, Prashanth D, Edwin J, Srikanth H, Muruganantham N, Deth S, Anirban B, Jaya B, Deepak M, Agarwal A. In vitro anti-*Helicobacter pylori* activity of a flavonoid rich extract of *Glycyrrhiza glabra* and its probable mechanisms of action. *J Ethnopharmacol*. 2013; 145, 581-
47. Niehues M, Euler M, Georgi G, Mank M, Stahl B, Hensel A. Peptides from *pisum sativum* L. enzymatic protein digest with anti-adhesive activity and inhibitory activity against BabA, SabA, HpaA and a fibronectin binding adhesin. *Mol Nutr Food Res*. 2010; 54,1851-1861.
48. Wittschier N, Faller G, Hensel A. An extract of *Pelargonium sidoides* inhibits in situ adhesion of *Helicobacter pylori* to human stomach. *Phytomedicine*. 2007; 14, 285-288.
49. O'Mahony R, Al-Khtheeri H, Weerasekera D, Fernando N, Vaira D, Holton J, Basset C. Bactericidal and anti-adhesive properties of culinary and medicinal plants against *Helicobacter pylori*. *World j Gastroenterol*. 2005; 11, 7499-7507.
50. Liu J, Cheng W, Wang H, Chen Y, Wang W. Structure based inhibitor discovery of *Helicobacter pylori* dehydroquinase synthase. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008; 373,1-7.
51. Steinmetz K, Potter J. Vegetables, fruit and cancer prevention: a review. *J Am Diet Assoc*. 1996; 96,1027-1039.
52. Cellini L, Di Campli E, Masulli M, Di Bartolomeo S, Allocati N. Inhibition of *Helicobacter pylori* by garlic extract (*Allium sativum*). *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1996; 13, 273-277.
53. Tabs, M.; Meeman, L.; Ofek, L. Inhibition of *Helicobacter pylori* adhesion to human gastric mucus by a high-molecular-weight constituent of Cranberry juice. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2002; 42: 279-284.
54. Zhang, L.; Ma, J.; Pan, K.; Go, V.; Chen, J.; You, W. Efficacy of cranberry juice on *Helicobacter pylori*: A double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Helicobacter*. 2005; 10:139-145.
55. Sivam G, Lampe J, Ulnes B, Swanzy S, Potter J. *Helicobacter pylori* in vitro susceptibility to garlic (*Allium sativum*) extract. *Nutr. Cancer*. 1997; 27,118-121.
56. Galan MV, Kishan AA, Silverman AL. Oral broccoli sprouts for the treatment of *Helicobacter pylori* infection: a preliminary report. *Dig Dis Sci*. 2004; 49,1088-1090.
57. Opekun A, Yeh C, Opekun J, Graham D. In vivo tests of natural therapy, Tibetan yogurt of fresh broccoli, for *Helicobacter pylori* infection. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2005; 27,327-329.

58. Fahey J, Haristoy X, Dolan PM, Kensler T, Scholtus I, Stephenson K, Talay P, Lozniewski A. Sulforaphane inhibits extracellular, intracellular, and antibiotic resistant strains of *Helicobacter pylori* and prevents benzo pyrene induced stomach tumors. *Proc Natl Acad Sci USA*.2002; 99,7610-7615.
59. Stoicov C, Saffari R, Houghton J. Green tea inhibits *Helicobacter* growth in vivo and in vitro.*Int J Antimicrob Agents*.2009; 33,473-478.
60. Matsubara S, Shibata H, Ishikawa F, Yokokura T, Takahashi M, Sugimura T, Wakabayashi K. Suppression of *Helicobacter pylori* induced gastritis by green tea extract in Mongolian gerbils. *Biochem Biophys Res Commun*.2003; 310,715-719.
61. Paulo L, Oleastro M, Gallardo E, Queiroz JA, Dominges F. Anti-*Helicobacter pylori* and urease inhibitory activities of resveratrol and red wine.*Food Res Int*. 2011; 44,964-969.
62. Fukai T, Marumo A, Kaitou K, Kanda T, Terada S, Nomura T. Anti-*Helicobacter pylori* flavonoids from licirice extract. *Life Sci*.2002; 71,1449-1463.
63. Krause R, Bielenberg J, Blaschek W, Ullman U. In vitro anti-*Helicobacter pylori* activity of Extractum liquiritiae, glycyrrhizin and its metabolites.*J Antimicrob Chemother*. 2004.2004; 54,243-246.
64. Ali A, Chowdhury M, al Humayyd M. Inhibitory effect natural honey on *Helicobacter pylori*. *Trop Gastroenterol*.1991; 12,139-143.
65. Al Somal N, Coley K, Molan P, Hancock B. Susceptibility of *Helicobacter pylori* to the antibacterial activity of Manuka honey. *J R Soc Med*. 1994; 87,9-12.
66. Mc Govern D, Abbas S, Vivian G, Dalton H. Manuka honey against *Helicobacter pylori*. *J R Soc Med* 1999; 92,439.
67. Tabs M.; Meeman L.; Ojek L. Inhibition of *Helicobacter pylori* adhesion to human gastric mucus by a high-molecular-weight constituent of Cranberry juice. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2002; 42: 279-284.
68. Zhang L, Ma J, Pan, K , Go, V.; Chen J, You W. Efficacy of cranberry juice on *Helicobacter pylori*: A double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Helicobacter*. 2005; 10:139-145.
69. Murphy C. Plants Products as Antimicrobial Agents. *Clinical Microbiology Reviews*. 1999; 12: 564-582.
70. Martin KW, Ernest E. Herbal Medicines for treatment of bacterial infections: a review of controlled clinical trial. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2003; 51, 241-246.
71. Meléndez P, Carriles V. Antibacterial properties of tropical plants from Puerto Rico. *Phytomedicine*. 2006; 13, 272-276.
72. Pino N, Stashenko E. Validación antibiótica de plantas medicinales del noroeste de Colombia contra *Staphylococcus aureus*. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de plantas medicinales y aromáticas*. 2009; 8:145-150.
73. Miller M, Mc Naughton W, Zhang X, Thompson J, Charbonnet R, Bobrowsky P, et al. Treatment of gastric ulcers and diarrhea with the Amazonian herbal medicine Sangre de grado. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2000; 279,192- 200.
74. Wagner H. Multitarget Therapy- The future of treatment for more than just functional dyspepsia. *Phytomedicine*. 2006; 13, 122-129.
75. Mello V, Gomes M, Lemos F, Delfino J, Andrade S, Lopes M et al. The gastric ulcer protective and healing role of cysteine proteinases from *Caricacandamarcensis*. *Phytomedicine*. 2008; 15, 237-244.
76. Falcao H, Mariath I, Diniz M, Batista L, Barbosa J. Plants of the American continent with antiulcer activity. *Phytomedicine*. 2008; 15, 132-146.
77. Castillo I, Romero I. Plantas con actividad anti-*Helicobacter pylori*: una revisión. *Bol Soc Bot Mex*.2007; 8,35-62.

