

## PLANTAS NATIVAS CON ACTIVIDAD ANTI – HELICOBACTER PYLORI

Ximena L. Conde Castillo<sup>\*</sup>, Jhonatan A. Rocabado Villegas<sup>\*</sup>, Katherine Rodriguez Ortiz<sup>\*\*</sup>

<sup>\*</sup> Estudiantes de medicina UNSLP

<sup>\*\*</sup> Docente de Microbiología UNSLP

### RESUMEN

*Helicobacter pylori* es un bacilo Gram negativo, catalasa, oxidasa y ureasa positivo, mide de 2.5 a 3.5 nm de largo por 0.5 a 1 nm de diámetro. El *Helicobacter pylori* es una bacteria relacionadas a patologías gástricas como gastritis, úlceras, cáncer y linfoma de MALT. Se estima que el 50% de la población mundial está infectada por esta bacteria y que su incidencia es más alta en países en vías de desarrollo que en los países desarrollados por diferentes factores ambientales, sociales y culturales.

La población tiene un alto consumo de plantas nativas como tratamiento para distintas afecciones, esto sobre todo en países en vías de desarrollo, debido a las costumbres, tradiciones que tienen y sobretodo anexado al factor económico. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda como terapia alternativa emergente las plantas medicinales, debido a que algunas cepas de *Helicobacter pylori* son resistentes a el tratamiento convencional. Este trabajo es una recopilación de los estudios de plantas con actividad anti – *Helicobacter pylori* que se realizaron hasta hoy.

### INTRODUCCION

*Helicobacter pylori* es una bacteria pleomórfica Gram negativa microaerófila, capaz de tolerar un pH igual o menor a dos, tiene un hábitat en la mucosa del estómago humano. Pudiera ser que las primeras observaciones de *H. pylori* se remontaran a más de un siglo de antigüedad, cuando Giulio Bizzozero describió bacterias en el estómago de perros sanos. Estos hechos quizás fueran el preludeo del primer aislamiento de *H. pylori* en 1982 por

Barry J. Marshall y J. Robin Warren (Cava F. Cobas G. 2003) En 1994, la OMS declaro a *H. pylori* como el principal agente causal de úlcera péptica (Castillo I. Romero I.2007)

En 2005, los médicos Barry J. Marshall y J. Robin Warren recibieron el premio Nobel de Fisiología “descubrieron la estrecha relación entre *Helicobacter pylori* y la gastritis, úlcera péptica” *Helicobacter pylori* representa también un factor etiopatogénico indiscutible para ocasionar linfoma

tipo MALT e incluso ser un factor de predisposición para cáncer gástrico<sup>1</sup>. (Palacios F, Escobedo W. (& Romero I. 2011)

Actualmente se conoce que *H. pylori* es responsable de la infección bacteriana crónica gastrointestinal más común en el mundo, estimándose que la prevalencia mundial está por arriba del 50%, y a pesar de esto, no se le ha podido considerar como parte de la flora microbiana normal por el hecho de que su presencia siempre produce en los infectados una respuesta inflamatoria en grado variable, lo que representa un verdadero problema de salud.

Esta bacteria puede transmitirse de persona a persona vía oral-oral y/o vía fecal-oral. (Palacios F, Escobedo W. (& Romero I. 2011)

La gastritis es un proceso inflamatorio de la mucosa y submucosa del estómago, la úlcera es un proceso posterior a la gastritis implica el rompimiento de la mucosa que sobrepasa la muscular de la mucosa y se puede observar en el estómago y duodeno. La gastritis aguda a diferencia de la crónica es producida por diversos factores como son: autoinmunidad, reflujo biliar, fármacos y sustancias tóxicas, pudiendo ser también otro factor *Helicobacter pylori* pero para el caso de la gastritis crónica activa, *H. pylori* es el principal causante.

Así mismo, es el responsable de 85% de las úlceras gástricas y de 95% de las duodenales.

Se estima que en los países desarrollados, entre 30 y 50% de las personas están colonizadas por *H. pylori*, ascendiendo a 80% de la población en los países en vías de desarrollo. (Castillo I. Romero I.2007)

A nivel mundial existen varios estudios in vitro e in vivo de la inhibición de *Helicobacter pylori* por plantas medicinales.

El tratamiento para *Helicobacter pylori* consiste en la combinación de dos antibióticos que pueden ser amoxicilina, metronidazol, tetraciclina o claritromicina y un inhibidor de la secreción ácida. Este tratamiento no es efectivo en alrededor de 20% de los casos, por la aparición de cepas resistentes. Así es como se ha propuesto la utilización de una segunda línea de tratamiento (una terapia cuádruple) en la que se añade bismuto.

El uso de varios agentes en la terapia resulta limitado debido a los efectos secundarios que provocan, lo que sugiere que el tratamiento contra *H. pylori* necesita ser rediseñado. (Castillo I. Romero I.2007)

El estudio in vitro e in vivo de las propiedades de las plantas medicinales en cuanto a su actividad anti *Helicobacter pylori* es de suma importancia, porque el consumo de plantas medicinales para la población es relevante, esto debido a sus costumbres, creencias, tradiciones obtenidas desde sus raíces sin dejar de lado que el factor económico influye en la adquisición de medicamentos.

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*.

En vista de la incompleta erradicación lograda por la terapia tradicional, junto a los altos costos de estos medicamentos y sobre todo a los efectos secundarios provocados a los pacientes; se hace necesaria la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas para el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*.

## MÉTODOS

Los métodos utilizados para esta revisión fueron búsqueda y selección gracias a estos métodos logramos recopilar mucha información para el desarrollo del artículo.

Búsqueda dividida en base de datos y palabra clave. Como base de datos utilizamos los siguientes Scielo la misma que es de acceso para todo público en general en todo el mundo, biblioteca virtual de la Universidad Mayor de San Andrés (UMSA), Instituto de investigaciones Fármaco Bioquímicas carrera de bioquímica (UMSA). En estas bases de datos mencionadas para lograr conseguir la información necesaria tuvimos que usar palabras claves como *H. pylori*, plantas medicinales, medicina tradicional, planta anti – *H. pylori*, *Clinopodium bolivianun*, Plantajo mayor, *Piper angustifolium* gracias a estas palabras claves logramos conseguir la información necesaria para redactar el siguiente trabajo.

La selección de los artículos ya obtenidos de nuestra base de datos se obtuvo gracias a los siguientes criterios. El año de los artículos obtenidos son desde el año 2002 hasta el presente para observar como la información sobre *H. pylori* va tomando más importancia en estos años.

La especie de plantas que son originarias de sectores de Bolivia y otras que se utilizan a diario en diferentes productos para la salud o el consumo.

Número de artículos conseguidos que justifique e de sustento a la información que se redactó en este artículo.

## DESARROLLO

### **Clinopodium bolivianum (khoa)**

Oriunda de las zonas montañosas del altiplano boliviano. En los archivos del herbario Nacional de Bolivia se encuentran registrados los lugares de recolección entre ellos La Paz, Tarija, Santa Cruz y Cochabamba.

Arbusto que alcanza una altitud de hasta 1.5 metros, el cual presenta un tallo racimoso, hojas pecioladas, lanceoladas, cuyas flores son solitarias axilares.

### **Composición química**

- Aceites esenciales:  $\alpha$ -Tujeno(1.35%);  $\alpha$ -Pino(1,09%); Sabineno2,92%; 1-metil-2-(1-metil)-benceno9,04%; 1,8-cineol(9,02%);  $\gamma$ -terpineno (1,04%); Isomentona 33,61%;  $\alpha$ -terpineol (1%); Pulegona (9,79%); Indo bornil acetato (1,53%);

Carbacrol (11,14%); Cariofileno (1%); Epibicilcosesquifelandrino (0,97%).

### Uso tradicional

Recomendable contra los dolores de estómago, cólicos y empachos, tomar la infusión o el cocimiento de la hierba. Tomar la infusión de la hierba con un poco de licor en el tratamiento de las indigestiones que causan dolores de estómago, Para contrarrestar los dolores de cabeza y los mareos, tomar la infusión de la planta, Para provocar la expulsión de las lombrices intestinales, tomar la infusión.

### Acción farmacológica

En el estudio de tesis de Claros se observó que el extracto diclorometánico que contiene los aceites de esta especie tiene elevada actividad contra *Helicobacter pylori* como también en *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Shigella flexneri*, *Escherichia coli* y *Salmonella enteritidis*. Los otros extractos hidroalcohólico y acuoso mostraron también una actividad contra *Helicobacter pylori*.

González E. estudió la actividad antiinflamatoria siguiendo el modelo de inducción de edema de pata por carregenina en ratones donde los extractos acuosos y etanólicos mostraron una interesante actividad en todas las fases del proceso encontrándose estos con buena o elevada actividad, con porcentajes de inhibición máximos de 55,6% y 66,6% respectivamente a las 5 horas de administración. Además estudió la

actividad citoprotectora de la mucosa gástrica mediante el modelo de inducción de úlcera gástrica por etanol en ratas dando como resultado el extracto acuoso 52.8% y el extracto hexánico 25,7% de actividad.

### Plantago mayor (Llantén)

Oriunda de Europa, Asia y norte de Africa, crece en casi todos los terrenos, estando ampliamente distribuida en todo el mundo.

En los archivos del herbario Nacional de Bolivia se encuentran registrados los lugares de recolección entre ellos La Paz y Cochabamba.

Plantago mayor es una hierba perenne que desarrolla su ciclo de vida entre seis y siete meses. Posee una altura entre los 15cm a 30 cm; sin embargo, su longitud puede variar según sus distintos hábitats de crecimiento.

El tallo del Plantago mayor es una rizoma corto de color amarillo, el cual puede llegar a medir 15cm de longitud de una planta adulta. Por otro lado las raíces son blancas y de tamaño uniforme, surgen del tallo subterráneo, las hojas son largas, ovaladas, de color verde claro y se unen al tallo por un largo pecíolo; posee aproximadamente 50 cm de longitud y un ancho de 20cm en plantas adultas

## Composición fitoquímica

Los estudio realizados sobre la composición química de esta planta son amplios, así se

Encontraron mucílagos, flavonoides, glucósidos iridoide, cumarinas, ácido fenolcarboxílico, sales minerales, alcaloides, ácidos grasos, vitaminas

- Mucílago: Presente en las hojas y semillas (6,5%) compuestos por polisacáridos de tipo ramno-galacturonano, arabinogalactano, glucomanano y pectina.
- Glucósidos iridoide: En las flores 0.023% de asperulósido, en las hojas 1,3% de aucubina, y en las partes aéreas Catapol 0.003%, Gardósido 0.001%, ácido geniposídico 0.005%, Majrósido 0.004%, 10-Actoximajorosido 0.03%, 10-Hidroximajorosido 0.02%, melittósido 0.004%.
- Cumarinas: esculetinalos
- Ácido fenolcarboxílico: clorogénico, neoclorogénico, gentísico, protocatequico
- Sales minerales: Si, Zn, K
- Alcaloides: Indicaina, Plantagonina, Alcaloides de P. major L. Indicaina: R = CHO; plantagonina: R = COOH
- Flavonoides: apigenina 7 glucósido, luteonina, luteonina 7-glucósido, luteonina 7-diglucósido, luteonina 6-hidroxi-4'-metoxi-7-galactósido, escutelarina, baicaleina, hispidulina, hispidulina 7-glucorinido, homoplantaginina, neptina 7-

glucósido. 3 5 6 7 8 2' 3' 4' 5' 6' Apigenin 7-glucosido H OH H Oglc H H H OH H H  
Baicalein H OH OH OH H H H H H H  
Hispidulin H OH Ome OH H H H OH H H  
Hispidulin 7-glucoronido H OH Ome OglcA H H H OH H H  
Homoplantaginina H OH Ome Oglc H H H OH H H  
Luteolin 7-glucosido H OH H Oglc H H OH OH H H  
Luteolin 7-diglucosido H OH H OGlc-OGlc H H OH OH H H  
Luteolin 6-hidroxi-4'-metoxi-7-galactosido H OH OH Ogal H H OH OMe H H  
Nepetin 7-glucosido H OH Ome Oglc H H OH OH H H  
Plantaginina H OH OH Oglc H H OH H H  
Scutellarein H OH OH OH H H H OH H H

- Ácidos grasos: Presente en semillas y hojas, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido 9-hidroxi-cis-11 octadecenoico.
- Vitaminas: β-caroteno, ácido ascórbico, ácido dehidroascórbico. Vitamina K1.
- Otros: Manitol, Sorbitol, Emulsina, invertina, saponinas, Pectina, Taninos

## Uso tradicional

Según datos, a la planta en su conjunto se le confiere propiedades medicinales, como es su efecto laxante ya comprobado, 2 además se reportan posibles actividades

diurética, antihemorrágica, antiinflamatoria y cicatrizante; también es útil en el tratamiento de llagas y aftas bucales. (Pargas A. 1996)

### Acción farmacológica

El extracto hidroalcohólico presentó inhibición en las cepas de *Helicobacter pylori*, produciendo halo de inhibición considerado activo. (Claros M.2007)

Tedrogen el año 1989 demostro la actividad antibacteriana de un aglicon de la aucubina denominado aucubigenina liberado por una  $\beta$ -glucosidasa. La actividad inhibitoria sobre las cepas de *Helicobacter pylori* del extracto hidroalcohólico podria deberse a este compuesto químico.

El extracto acuoso de las hojas secas de *Plantago major* dadas por vía oral ha mostrado actividad antiinflamatoria en ratones mediante la prueba del edema plantar inducida por carregenina y también mostró actividad analgésica que se evaluó por la prueba del "golpecito en la cola" que se relacionó a la inhibición de síntesis de prostaglandina. Se cree que los compuestos involucrados en este efecto son los flavonoides, alcaloides, saponinas y polifenoles.

Un trabajo realizado en la Escuela Medica Paulista del Brasil demostró que el extracto acuoso elaborado en base a las hojas de *P. major* presenta actividad antisecretora y antiulcerogénica in vitro. También la decocción de la planta fresca a dosis

de 15-25g/l, ha demostrado un efecto antiácido similar al del hidróxido de aluminio. (Claros M. 2006)

### *Piper angustifolium* (Matico)

Principalmente se encuentra en lugares donde el clima es templado tropical pero se ha encontrado ejemplares hasta a 3500 m.s.n.m.

Abunda de manera especial en el Perú, Ecuador, Bolivia, Paraguay, Brasil y norte de Argentina, prefiere los lugares húmedos en las orillas de los riachuelos, en los fangos, etc.

En el Herbario Nacional de Bolivia se encuentra depositada una sola especie de *Piper angustifolium* que fué recolectada de La Paz-Inquisivi: 1650-1780 msnm.

Es una planta dicotiledónea semiarbusciva arbórea que alcanza una altura entre 1-3 Metros tallo Cilíndrico, ramificado leñoso que a su vez presenta nudos prominentes ya bultados. hojas opuestas de color verde brillante, simples sésiles, estipuladas enteras alternas, de apariencia muy rugosa por el haz y con las nervaduras sobresalientes en forma de malla por el lado del envés. miden 7-10 cm de largo

### Composición química

En ensayos fitoquímicos se hallaron triterpenos, sustancias volátiles, flavonoides y otros.

- Triterpenos: Friedelinol, friedelina, delta-amirenona, dammaradienilo.
- Sustancias volátiles: Sesquiterpenos (gama-

gurjuneno, beta-bisaboleno)  
parafinas.

- Flavonoides: Kaempferol.
- Otros: Guayanólidos, eupatorina, eupatilina y diterpenos

### Usos tradicionales

Desde tiempos muy remotos se ha usado como un excelente atenuante de dolores reumáticos, artríticos, desinflamante de hematomas superficiales, enfermedades broncopulmonares, haciéndose baños de vapor con el Matico.

Cocida: la planta se deja hervir durante un cuarto de hora en abundante agua y al enfriarse podemos emplearla para desinfectar las heridas. Lo mismo ocurre con compresas o vendajes, los empapamos con el agua y colocamos en la zona a tratar. Infusión: a una hoja picada se le agrega agua hirviendo. Debemos beberla tras las comidas y será muy eficaz frente a los trastornos digestivos.

### Acción farmacológica

Presenta una actividad el extracto hidroalcohólico sobre *Helicobacter pylori*.

El resultado del promedio de inhibición del extracto diclorometánico es de 10,8 mm, es clasificado poco activo frente a cepas de *Helicobacter pylori*. E. et al. estudiaron la actividad citoprotectora sobre un modelo experimental de lesiones necrosantes realizadas con etanol sobre la mucosa gástrica de ratones, Para ello se utilizó la infusión

al 10% , la que luego de ser filtrada y liofilizada, se administró por vía oral en una dosis de 1g/kg . El resultado fue de 67.5% de efectividad en este tipo de lesión.

Las lactonas terpénicas del matico actúan a nivel de la protein quinasa-C, inhibiendo el metabolismo del ácido araquidónico y produciendo de esta manera un efecto antiinflamatorio. (Claros M. 2006)

### Mentha piperita (Menta)

Regiones del Asia Central y del Mediterráneo, como la antigua Mesopotamia y Egipto. Esta especie es la menta por excelencia, pero no proviene de una estirpe pura sino de la hibridación de *Mentha aquatica* x *Mentha viridis*, originada naturalmente en Inglaterra alrededor del siglo XVII y que desde entonces ha sido multiplicada en forma agámica en todo el mundo.

Es una planta herbácea, vivaz, con tallos erectos, cuadrangulares y muy ramificados, que puede alcanzar una altura de 90 cm. Sus hojas miden de 4 a 8 cm y son opuestas pecioladas, lanceoladas o agudas, con bordes aserrados, color verde oscuro en la cara superior y más claro en la inferior.

Posee raíces y tallos robustos y vigorosos. Los estolones tienen sección cuadrangular y crecen bajo y sobre la superficie del suelo en todas direcciones.

Las flores, pequeñas y de color lila azulado se abren a final del verano, agrupadas en espigas cilíndricas.

Florece en verano y es de muy fácil hibridación con otras especies de menta

### Composición fitoquímica

Los componentes químicos del aceite de hojas de menta variarán con madurez de la planta, la variedad, región geográfica y las condiciones de procesamiento

Los principales componentes volátiles identificados en el aceite esencial de menta son mentol (33-60%), Menthon (15-32%), isomentona (2.8%), 1,8-cineol (eucaliptol) (5-13%), acetato de mentilo (2-11%), mentofurano (1-10%), limoneno (1-7%),  $\beta$ -mirceno (0,1-1,7%),  $\beta$ -cariofileno (2-4%), pulegona (0,5- 1,6%) y carvona (1%) Las hojas contienen 1.2-3,9%. Rendimiento 0,38% a partir de hojas frescas, mientras que una infusión de hojas secas es reportado para contener 21% del aceite original (25 mg / 50).

### Usos

Tradicionalmente ha utilizado en la medicina popular, así como para extender la vida útil de los alimentos, muestra la inhibición contra bacterias, hongos y levaduras. También tiene un alto contenido de mentol, y se utiliza a menudo como el té y para la condimentación helados, confitería, goma de mascar, y pasta de dientes.

### Acción farmacológica

Muchos estudios han evaluado la actividad antibacteriana y antifúngica

de menta. El mentol y Menthon y sus componentes contra 21 patógenos humanos y de plantas y encontraron moderadamente actividad inhibidora contra los patógenos humanos. *Staphylococcus aureus* fue inhibida por 0,63 mg / mL de aceite, *Listeria monocytogenes* por 0,16 a 63 mg / ml, y *Staphylococcus epidermis* de 0,63 a 2,5 mg / ml. El aceite mostró fuerte inhibición (0,07-1,25 mg / ml) contra la *Pseudomonas* y cepas de *Xanthomonas*.

Demostrado la eficacia de mentol frente a las bacterias *Helicobacter pylori* del tracto gastrointestinal pylori a 0,5 mm (MIC, pero no encontró la inhibición con 1,8-cineol probó a concentraciones  $\leq 4$  mm. reportaron un extracto de metanol de menta como débilmente activo contra 15 cepas de H. pylori con un rango de MIC de 25-100 mg / ml (Mckay D Blumberg J 2006)

Existen varios artículos que inactivan a *Helicobacter pylori*, el inconveniente con algunos trabajos es que no hay estudios que estén dirigidos a conocer el mecanismo por el cual lo hacen.

Además que la mayoría de los trabajos han sido realizados in vitro y las condiciones que se han utilizado presentan una gran variación (tamaño del inóculo, cepa bacteriana, tiempo de incubación, falta de uso de antibióticos de referencia, entre otras, lo que dificulta la realización de un análisis comparativo de la efectividad o la definición de un intervalo de inhibición significativo.

Para el cálculo de la actividad mínima inhibitoria de compuestos sobre *H. pylori* in vitro, se han propuesto dos métodos, uno por el Comité Nacional para la Estandarización Clínica de Laboratorio y el otro por el Grupo Europeo de Estudio de *H. pylori*.(Murillo M. 2002.)

Solamente en algunos trabajos se tomaron en cuenta aquellas recomendaciones. Si bien se demostró la actividad de las plantas medicinales sobre *H. pylori*, debemos tomar en cuenta que faltan muchos estudios y más in vivo.

Así como se debe aislar compuestos con actividad anti *H. pylori* a partir de plantas medicinales es menester entender el mecanismo de acción de los mismos, ya que estos pueden ser usados como nuevos fármacos además así evitaríamos la resistencia de *H. pylori*.

Aún no hay trabajos que analicen el mecanismo fino por el cual algún compuesto o producto derivado de plantas ejercen su acción, tal como los que se han hecho para los antibióticos comerciales. Los esfuerzos para lograr la elucidación se han centrado en estudiar su efecto sobre enzimas clave del metabolismo o sobre factores de virulencia de la bacteria. Por ejemplo, Xiao y col. han descrito que los derivados polifenólicos del tipo de las isoflavonas inhiben la actividad ureasa de la bacteria. Otros trabajos han demostrado el efecto inhibitorio de polifenoles procedentes de las brácteas del lúpulo, ricos en catequinas de alto peso molecular,

sobre la toxina Vac A; se ha propuesto que el mecanismo de acción es a través de la formación de agregados en este estudio también se observó que el extracto diclorometánico que contiene los aceites de esta especie tiene elevada actividad contra *Helicobacter pylori* que es un bacilo gram negativo por lo tanto se recomienda que para estudios posteriores se aislen estos aceites esenciales y se pruebe nuevamente sobre esta bacteria.

Por lo menos un extracto de cada especie vegetal mostró actividad sobre la bacteria estudiada. (Quisbert M. 2009; Palacios F, Escobedo W. (&) Romero I. 2011; Claros M. 2006)

## CONCLUSIONES

La extracción acuosa de especies estudiadas resultó ser la de mayor rendimiento; el extracto diclorometánico fue el que menor rendimiento mostró.

En los extractos diclorometánico, hidroalcohólico y acuoso de *Clinopodium bolivianum*, *Piper angustifolium*, se evidencia actividad anti-*Helicobacter pylori*.

La actividad anti-*Helicobacter pylori* es significativa en todos los extractos de *Khoa* (*Clinopodium bolivianum*), y en el extracto diclorometánico y acuoso de *Matico* (*Piper Angustifolium*). (Claros M. 2006; Quisbert M. 2009)

El extracto de *Menta* (*Mentha piperita*) tiene una deficiencia en su actividad anti *Helicobacter pylori* ya

que es débil ante 15 sepas que son más resistentes al MIC

## BIBLIOGRAFIA

- Castillo I. Romero I. (2007). Plantas con actividad anti - Helicobacter pylori. Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal, 80, pp. 35 - 61.
- Chirri W.. (2013). Plantago major. En Estudio comparativo de la acción gastroprotectora del Plantago major y el omeprazol sobre la gastritis inducida por la administración de ketorolaco en dosis usuales en la terapia analgésica-antiinflamatoria estomatológica. (p. 13). Lima – Perú: FACULTAD DE ODONTOLOGÍA UNIDAD DE POST-GRADO.
- Claros P. Bilbao P. Diamani M. Gonzales D. Estensoro C. Alvarez A. (2007). Actividad anti - Helicobacter pylori de Plantago major, Clinopodium bolivianum, Calendula officinalis y Piper angustifolium mediante difusión de disco. Biofarbo, 15, 37 - 42.
- Claros M. (2006). Determinación de la actividad anti-Helicobacter pylori DE Plantago major (Llantén), Verbena officinalis (Verbena), Clinopodium bolivianum (Khoa), Caléndula officinalis (Caléndula), Piper angustifolium (Matico) y Rubus boliviensis (Khari khari ) por el método de difusión de disco. La Paz-Bolivia: Universidad Mayor de San Andrés Facultad de ciencias Farmaceuticas y Bioquimicas.
- Cava F. (&) Cobas G.. (2003). Dos décadas de Helicobacter pylori. Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa", Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. España, 1, p. 1.
- Domingo D. Lopez - Brea M. (2003). Plantas con acción antimicrobiana. Sociedad Española de Quimioterapia, 16, pp. 385 - 393.
- Mckay D. (&) Blumberg J.. (2006). A Review of the Bioactivity and Potential Health Benefits of Peppermint Tea (Mentha piperita L.). USDA Human Nutrition Research Center on Aging at Tufts University, 20 , PP 619 - 633.
- Murillo M. (2002). Efecto inhibitorio de plantas medicinales sobre Helicobacter pylori. Costa Rica: Ciudad Universitaria Rodrigo Facio.
- Palacios F, Escobedo W. (&) Romero I. (2011). Panorama actual del estudio de las plantas con actividad anti . Helicobacter pylori. D.R. © TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas, 14, pp. 51 - 61.
- Quintana M. (&) Yax R.. (2012). aislamiento de helicobacter pylori e inhibición de la bacteria por diez extractos de plantas medicinales utilizadas popularmente en el tratamiento de infecciones gastrointestinales. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala Facultad de ciencias químicas y farmacia
- Quisbert M. (2009). Evaluación de la actividad anti-Helicobacter pylori de Clinopodium bolivianum(khoa) y Piper elongatum(matico) mediante la determinación de la concentración

- minima inhibitoria(MIC) por dilución en agar.La Paz-Bolivia: Universidad Mayor de San Andres Facultad de ciencias Farmaceuticas y Bioquimicas.
- Regalado A. Sanchez L. (&) Mancebo B..(2002).Tratamientos convencionales y medicina alternativa de la úlcera péptica. Revista Cubana de Farmacia, 46, pp. 127 - 137.
  - Rodriguez A., Leon M., Hernandez A.,(&) Junco J.. (1996). ACTIVIDAD ANTIFUNGICA IN VITRO DE UNA CREMA DE Plantago major L.. INSTITUTO SUPERIOR DE CIENCIAS MEDICAS DE CAMAGUEY "CARLOS J. FINLAY", 3, pp. 9 - 12.
  - Suhad A.. (2012). Antibacterial Activity of Mentha Piperita and Allium Sativum Against Some of Gram-ve Bacteria. Biotechnology Branch-Applied Science-University of Technology, 23, pp.