

Bioactividad del extracto de *Cannabis sativa* sobre aislamientos de *Helicobacter pylori* de Colombia

Bioactivity of *Cannabis sativa* extract on *Helicobacter pylori* isolates from Colombia

Diana Marcela Burbano-Vasquez*¹ , Alvaro Jairo Pazos-Moncayo¹ , Andrés Mauricio Hurtado-Benavides¹ , Yudy Banesa Legarda-Nastul¹ , Oscar Arango-Bedoya¹ 

¹Universidad de Nariño. Pasto, Colombia.

*diana1998-12@udenar.edu.co

Recibido: 15/07/2024 aprobado: 7/04/2025

Resumen

Introducción: El cáncer gástrico en Nariño, Colombia, es un problema de salud pública significativo debido a su alta incidencia y mortalidad. La erradicación de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) se considera una estrategia preventiva crucial, pero el fracaso de los tratamientos convencionales ha impulsado la búsqueda de alternativas. Los productos naturales, como el extracto de *Cannabis sativa* L. (*C. sativa*), están siendo evaluados por su potencial terapéutico. **Objetivo:** evaluar la actividad inhibitoria *in vitro* del extracto de *C. sativa*, rico en cannabidiol, frente al crecimiento de *H. pylori* aislado de pacientes con enfermedad gástrica en Nariño, Colombia. **Metodología:** Se aisló y purificó *H. pylori* a partir de biopsias gástricas de pacientes del Departamento de Nariño-Colombia. El extracto de *C. sativa* se obtuvo mediante extracción con dióxido de carbono (CO_2) supercrítico. La actividad inhibitoria se evaluó utilizando el método de dilución en agar para determinar la concentración mínima inhibitoria (CMI). **Resultados:** La CMI del extracto de *C. sativa* contra *H. pylori* varió entre 35 y 55 $\mu\text{g}/\text{mL}$, indicando una eficacia significativa en la inhibición de la bacteria. **Discusión:** El extracto de *C. sativa* mostró un notable efecto inhibitorio sobre *H. pylori*, sugiriendo su potencial como alternativa terapéutica frente a tratamientos convencionales fallidos. **Conclusion:** El extracto de *C. sativa* rico en cannabidiol presenta una actividad inhibitoria efectiva *in vitro* contra *H. pylori* en pacientes de Nariño.

Palabras claves: Farmacorresistencia Bacteriana; *Helicobacter pylori*; Cáncer Gástrico; Cannabidiol; Concentración Inhibitoria Mínima.

Abstract

Introduction: Gastric cancer in Nariño, Colombia, is a significant public health issue due to its high incidence and mortality. The eradication of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) is considered a crucial preventive strategy, but the failure of conventional treatments has driven the search for alternatives. Natural products, such as *Cannabis sativa* L. (*C. sativa*) extract, are being evaluated for their therapeutic potential. **Objective:** To evaluate the *in vitro*

Forma de citar: Burbano-Vasquez DM, Pazos-Moncayo AJ, Hurtado-Benavides AM, Legarda-Nastul YB, Arango-Bedoya O. Bioactividad del extracto de *Cannabis sativa* sobre aislamientos de *Helicobacter pylori* de Colombia. Salud UIS. 2025; 57: e: 25v57a08. doi: <https://doi.org/10.18273/saluduis.57.e:25v57a08>



inhibitory activity of *C. sativa* extract, rich in cannabidiol, against the growth of *H. pylori* isolated from patients with gastric disease in Nariño, Colombia. **Methodology:** *H. pylori* was isolated and purified from gastric biopsies of patients from the Department of Nariño, Colombia. The *C. sativa* extract was obtained through supercritical carbon dioxide (CO₂) extraction. The inhibitory activity was assessed using the agar dilution method to determine the minimum inhibitory concentration (MIC). **Results:** The MIC of *C. sativa* extract against *H. pylori* ranged from 35 to 55 µg/mL, indicating significant efficacy in inhibiting the bacteria. **Discussion:** The *C. sativa* extract demonstrated a notable inhibitory effect on *H. pylori*, suggesting its potential as a therapeutic alternative to conventional treatments that have failed. **Conclusion:** Cannabidiol-rich *C. sativa* extract exhibits effective *in vitro* inhibitory activity against *H. pylori* in patients from Nariño.

Keywords: Antibacterial Drug Resistance; *Helicobacter pylori*; Gastric Cancer; Cannabidiol; Minimum Inhibitory Concentration.

Introducción

El cáncer gástrico (CG) es el quinto cáncer más común y la cuarta causa de muerte por cáncer a nivel mundial, con una incidencia de cinco casos por cada 100.000 habitantes y una tasa de mortalidad a cinco años del 7,7%¹. En Colombia la incidencia es de siete casos cada 100.000 habitantes, con una mortalidad del 12%¹. En la región andina del departamento de Nariño (sur de Colombia).

La incidencia de CG es una de las más altas del mundo, 150 casos por cada 100.000 habitantes, concomitante con el aumento en las tasas de mortalidad, 15.7% para el año 2018². El desarrollo del CG sigue un proceso secuencial que comienza en la niñez con gastritis crónica y progresiona hacia atrofia gástrica, metaplasia intestinal, displasia y, finalmente CG³. La infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es un factor clave en su etiología y ha sido catalogada como carcinógeno tipo I para los seres humanos⁴.

La erradicación de *H. pylori* es la única estrategia válida para prevenir la enfermedad, ya que el riesgo de CG en personas infectadas es de 2 a 8 veces mayor que en personas no infectadas⁵. Sin embargo, la erradicación con los tratamientos convencionales suele ser inferior al 80%⁶, y las terapias alternativas tienen limitaciones en términos de costo, toxicidad, disponibilidad y efectos adversos.

La resistencia progresiva de *H. pylori* a los antibióticos es una de las principales causas de fracaso en los tratamientos. Ante esta situación, los productos naturales de origen vegetal, debido a su capacidad para superar en alguna medida los efectos secundarios de los tratamientos de consenso de *H. pylori* para la región de Nariño, están ganando popularidad como posibles alternativas terapéuticas^{7,8}. Entre ellos, los extractos de *Cannabis sativa* (*C. sativa*) han demostrado efectos farmacológicos y antimicrobianos, y el cannabidiol (CBD) ha mostrado actividad contra bacterias Gram positivas, Gram negativas y levaduras⁹.

El presente trabajo de investigación, evaluó la actividad inhibitoria *in vitro* de extractos de *C. sativa* ricos en CBD frente al crecimiento de *H. pylori* aislado de una zona de alto riesgo de CG en Nariño. Teniendo en cuenta el desarrollo secuencial de la enfermedad se determinó la efectividad del extracto frente a *H. pylori* aislado de pacientes con dos tipos de lesiones gástricas: gastritis no atrófica y gastritis atrófica con metaplasia intestinal (lesión precursora de cáncer gástrico).

Metodología

Obtención de extractos de *Cannabis sativa*. L ricos en cannabidiol

La materia prima usada para el desarrollo de este trabajo estuvo constituida por material vegetal seco y molido de flores de *C. sativa* no psicoactivo que fue adquirido de la empresa Pharma Indigena Misak Manasr SAS ubicada en la ciudad de Popayán – Cauca.

Proceso de extracción con CO₂ supercrítico

El proceso de obtención del extracto de *C. sativa* se realizó por duplicado en un equipo de extracción con fluidos supercríticos Waters -Thar © (SFE - 500, USA), teniendo en cuenta las condiciones de extracción para obtención de cannabinoides descritas por Perrotin (2011)¹⁰ 200 bar. 70°C de temperatura, 100 g de materia prima y 30 g/min de flujo de CO₂ por 150 min.

Análisis de concentración de cannabinoides de los extractos de *C. sativa* mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)

El extracto obtenido fue analizado en un equipo de cromatografía líquida de alta resolución con detector de matriz de fotodiodos HPLC – PDA Breeze (Waters 1525, EE UU), para identificar y cuantificar la presencia de cannabidiol (CBD) y Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC). Para el análisis se usó una columna analítica C18 (250 mm x 4,6 mm x 5,0 μ m); fase móvil acetonitrilo: agua; flujo 1,0 mL/min, PDA a 220 y 240 nm; temperatura del horno 30 °C; volumen de inyección 20 μ L.

La cuantificación de los cannabinoides se realizó mediante una relación de áreas cromatográficas teniendo en cuenta el tipo de detector empleado en este estudio (detector fotoarreglo de diodos). Utilizando un promedio de áreas cromatográficas con una desviación relativa estándar menor al 2%. El coeficiente de correlación de la calibración del CBD=0,999, CBN=0,998 y THC=0,998.

Activación y aislamiento primario de *Helicobacter pylori*

Se incluyeron cinco biopsias donadas por el grupo de investigación en Salud Pública de la Universidad de Nariño, que fueron obtenidas de pacientes provenientes del Departamento de Nariño con diagnóstico histopatológico de gastritis no atrófica y gastritis atrófica con metaplasia (**Tabla I**).

Tabla I. Biopsias gástricas seleccionadas para aislamiento primario de *Helicobacter pylori* y su diagnóstico histopatológico.

Código	Diagnóstico histopatológico
CR046	Gastritis no atrófica activa
CR012	Gastritis no atrófica activa
CR070	Gastritis no atrófica activa
CR044	Gastritis atrófica con metaplasia
CR069	Gastritis atrófica con metaplasia

Teniendo en cuenta los protocolos de descongelación y cadena de frío, las biopsias gástricas congeladas a -70 °C se maceraron en solución salina al 0,89 % en un tubo estéril Eppendorff con un macerador eléctrico y un microbolillo desecharable estéril (Peller Pestle–Mott Kontes). El macerado de la biopsia se sembró por triplicado en agar Columbia con 10% de sangre de cordero y suplemento Dent (Oxoid, *H. pylori* Selective Suplement SR0147E: vancomicina, trimetoprim, cefsulodin y anfotericina) por agotamiento con un asa calibrada estéril de 10 μ L. Los aislamientos se incubaron en atmósfera microaerófílica: a 37 °C, 10 % de CO₂ y 90 % de humedad, por 10 días¹¹. El macerado restante se preservó en una solución de tioglicolato (Merck®) con glicerol (Promega®) al 20% y se llevó al freezer a -80 °C.

Las colonias pequeñas, convexas translúcidas de 1 mm de diámetro como gotas de rocío se identificaron mediante las pruebas bioquímicas de catalasa, oxidasa, ureasa y mediante la tinción de Gram¹¹.

Con el fin de conservar los aislados de *H. pylori* obtenidos, se tomaron colonias con asa de argolla de las cajas Petri con agar sangre sin suplemento y se transfirieron a un tubo con caldo de tioglicolato (BBL®) más glicerol (Promega®) al 20%, se homogenizaron y se almacenaron a -80°C en un freezer REVCO (Thermo Scientific).

Identificación molecular de *H. pylori*

Las colonias de *H. pylori* preservadas a -80°C se sometieron a un proceso de descongelación según los protocolos de cadena de frío¹², se extrajo ácido desoxirribonucleico (ADN) siguiendo el protocolo del Kit de extracción de ADN genómico “Bacterial DNA Preparation Kit (Jena Bioscience)”. La calidad y la pureza del ADN se verificaron por espectrofotometría (NanoDrop ND 2000-Thermo scientific™).

El gen esencial *ureA* se amplificó por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) usando los iniciadores HPU1 (5'-GCCAATGGTAAATTAGTT-3') y HPU2 (5'-CTCCTTAATTGTTTTAC-3')¹³, bajo las siguientes condiciones: Desnaturalización inicial a 95°C por 2 min, seguido por 45 ciclos de desnaturalización a 95°C por 1 min. Alineamiento a 50 °C por 1 min y a 72°C por 1 min junto al ciclo de extensión de la cadena a 72°C por 5 min, para asegurar una completa extensión de los productos de la PCR. Los resultados fueron evidenciados al realizar electroforesis en gel de agarosa al 1,5% con una corrida preliminar de 20 min a 30 V y una corrida final de 1 h y 40 min a 60 V. El gel se observó bajo luz ultravioleta (UV) en un transiluminador UV (LabNet, GENTECH) y se tomaron evidencias fotográficas que fueron almacenadas para su verificación y análisis.

Ensayos de inhibición *in vitro* del extracto de *C. sativa* sobre *H. pylori*

Teniendo en cuenta el método de dilución en agar¹⁴, se preparó una solución stock del extracto de *C. sativa* rico en CBD a una concentración de 1000 µg/mL para lo cual se usó Tween 20 al 2% como agente emulsionante. Con ello, se preparó agar Mueller Hinton suplementado con sangre de cordero al 10% e isovitalex al 1% al cual se le adicionaron diluciones crecientes del extracto de *C. sativa* en un rango entre 27 – 60 µg/mL. Estos cultivos fueron sembrados por triplicado con un inóculo de 10 µL de colonias de *H. pylori* con menos de 72 horas e inmediatamente luego de su inoculación se ubicaron en condiciones microaerofílicas por 6 días, realizando revisiones constantes para la determinación de la concentración mínima inhibitoria. Para cada aislamiento se tuvieron en cuenta controles negativos (medio de cultivo sin extracto inoculado por cada aislado de interés), control de agente emulsionante (medio de cultivo con tween 20 inoculado por cada aislado de interés) y control positivo (medio de cultivo con diluciones crecientes de CBD comercial en un rango entre 27 – 60 µg/mL inoculado por cada aislado de interés).

Se realizó el conteo de las unidades formadoras de colonias (UFC) de *H. pylori* con el software ImageJ y registró la concentración mínima inhibitoria (CMI) como el valor de la menor concentración del extracto que inhibe el desarrollo bacteriano en comparación a los controles.

Análisis estadístico

Los datos obtenidos de UFC se registraron y sometieron a pruebas estadísticas en el software Jamovi (versión 0.8.0.5). Los resultados de los ensayos de inhibición de *H. pylori* ante las distintas concentraciones del extracto de *C. sativa* L. fueron analizados mediante las pruebas de normalidad y homogeneidad: Shapiro Wilk y Levene. Al determinar que no se cumplieron los anteriores supuestos, se utilizó la prueba U-Mann Whitney para la comparación entre las UFC obtenidas del crecimiento de *H. pylori* aislado de pacientes según el tipo de gastritis, la prueba de Kruskal-Wallis para el análisis de las UFC obtenidas entre cada aislado y el test de Dunn como análisis Post Hoc. El nivel de significancia establecido fue $\alpha = 0,5\%$

Resultados

Obtención y caracterización del extracto de *Cannabis sativa*. L rico en cannabidiol

Al realizar el proceso de obtención de extracto de *C. sativa*, se obtuvo un rendimiento del 17,85%. Dicho extracto se caracterizó por contener una proporción CBD de 20,19% y THC de 1,07% (tabla 2).

Aunque en nuestro análisis cromatográfico, nos enfocamos en la identificación y cuantificación de los tres cannabinoides principales: CBD, THC y CBN. No se detectó la presencia de CBN en la muestra.

Tabla 2. Resultados obtenidos del proceso de extracción y cuantificación de cannabinoides mediante HPLC

Extracción	Rendimiento de extracción % (p/p)	CBD (mg/g)	THC (mg/g)	CBN (mg/g)	Total CBD % (p/p)	Total THC % (p/p)
1	16,98	204,00	10,17	-	20,40	1,02
2	18,74	199,88	11,31	-	19,98	1,13
Promedio	17,86	201,94	10,74	-	20,19	1,07

CBD: cannabidiol; THC: tetrahidrocannabinol; CBN: cannabinol.

Activación, identificación y preservación de los aislamientos de *H. pylori*

A partir de las cinco biopsias seleccionadas se obtuvieron cultivos primarios de crecimiento abundante y puros de *H. pylori*. De los mismos, se realizaron repiques por triplicado y se generaron preservados por triplicado de *H. pylori* en caldo tioglicolato + glicerol al 20% que fueron almacenados a -80 °C en freezer REVCO (Thermo Scientific®).

El crecimiento de los aislados fue compatible con las características macroscópicas de *H. pylori*, colonias pequeñas, translúcidas, en forma de gotas de rocío con crecimiento abundante sobre el medio de cultivo y bacilos Gram negativos pleomórficos, curvos, abundantes, compatibles con *H. pylori*. También, se obtuvieron resultados positivos en las pruebas bioquímicas oxidasa, catalasa, ureasa y en la amplificación del gen *ureA* (figura 1).



Figura 1. Electroforesis del gen estructural *ureA* de *Helicobacter pylori*.

Gel de agarosa al 1,5 %, teñido con SYBR Green y visualizado en transiluminador UV. Marcador molecular de referencia de 100 pares de bases (pb) (Hyper LadderTM 100 pb Bioline); CR012, CR046, CR070, CR044 y CR069: código de identificación asignado a cada aislamiento de *H. pylori*; blanco agua grado molecular MoBioTM (MiliQ); región amplificada Gen *ureA* de *H. pylori* (167 pb).

Ensayos de inhibición *in vitro* del extracto de *C. sativa* sobre *H. pylori*

Tras realizar el conteo de las UFC de *H. pylori*, se observó que el extracto de *C. sativa* rico en CBD presentó un efecto inhibitorio sobre el microorganismo en comparación con el crecimiento obtenido en los controles. Los ensayos se realizaron por triplicado, incluyendo los controles. La CMI fue calculada en la caja Petri que contenía la dilución del extracto de *C. sativa* en la cual no se observó crecimiento del microorganismo, esta se ubicó en un rango de 35–55 µg/mL de extracto de *C. sativa* (tabla 3).

Tabla 3. Concentración Mínima Inhibitoria del extracto de *Cannabis sativa* rico en CBD frente al crecimiento *in vitro* de cinco aislados de *Helicobacter pylori* relacionados según el diagnóstico histopatológico del huésped.

Aislamiento	Diagnóstico histopatológico de huésped	CMI
CR046	Gastritis no atrófica activa	35 μ g/mL
CR012	Gastritis no atrófica activa	37 μ g/mL
CR070	Gastritis no atrófica activa	35 μ g/mL
CR044	Gastritis atrófica con metaplasia	55 μ g/mL
CR069	Gastritis atrófica con metaplasia	37 μ g/mL

CMI: Concentración Mínima Inhibitoria

Análisis estadístico

Las pruebas de Shapiro Wilk y Levene presentaron un p valor $<0,05$, por lo cual se realizaron las pruebas no paramétricas, U-Mann Whitney y Kruskal-Wallis.

El resultado del estadístico U-Mann Whitney ($p<0,001$) demostró que existen diferencias estadísticamente significativas entre los dos tipos de gastritis al comparar las medianas del conteo de UFC de cada aislamiento de *H. pylori* bajo el efecto del extracto de *C. sativa*. Entre los cinco aislamientos de *H. pylori* (Kruskal-Wallis $p<0,01$); la prueba post-hoc de Dunn mostró diferencias significativas ($p<0,05$) en la sensibilidad de *H. pylori* CR044 al extracto de *C. sativa* frente a los aislados obtenidos de pacientes con GNA y también se revelaron este tipo de diferencias entre el aislamiento CR069 y los aislamientos CR012 y CR046 (figura 2).

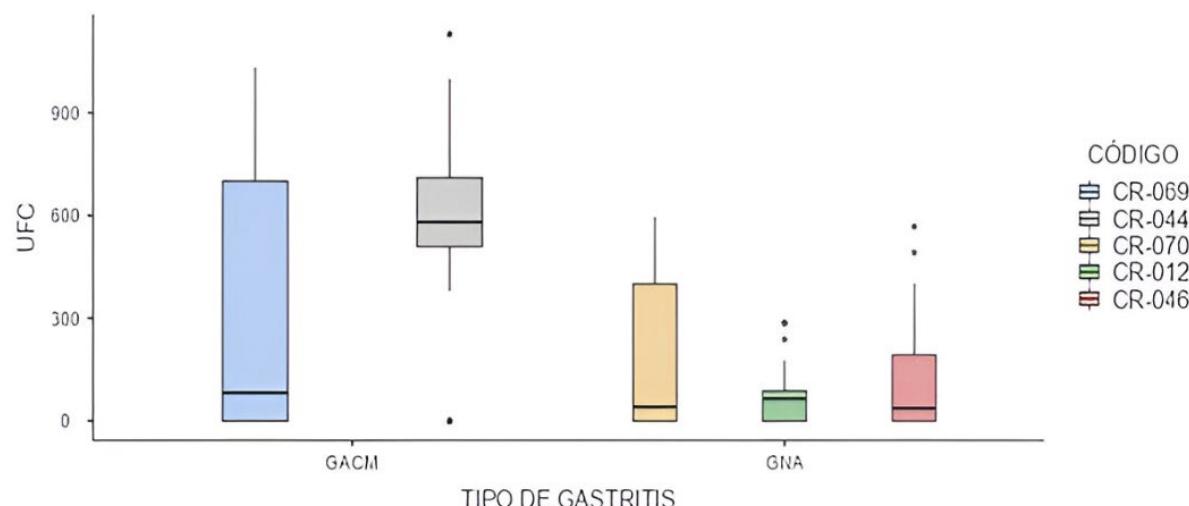


Figura 2. Gráfico de cajas y bigotes: número de UFC según código de aislamiento de *Helicobacter pylori*.

UFC: Unidades Formadoras de Colonias; GACM: gastritis atrófica con metaplasia intestinal; GNA: gastritis no atrófica; CR069, CR044, CR070, CR012 y CR046: código de identificación asignado a cada aislamiento de *H. pylori*

En la figura 2. Se observa que las medias del número de UFC del aislado CR044 de un paciente con gastritis atrófica con metaplasia intestinal (GACM) es significativamente mayor a las medias de UFC de *H. pylori* aislado de pacientes con gastritis no atrófica (GNA) y del aislado CR069 del paciente con GACM. Por tanto, en este estudio los aislados de *H. pylori* provenientes de pacientes diagnosticados con GNA fueron más sensibles al efecto inhibitorio del extracto de *C. sativa* rico en CBD en comparación con los aislados de pacientes con GACM.

Discusión

Para el desarrollo del presente trabajo de investigación se utilizó material vegetal seco y molido de flores de *C. sativa* no psicoactivo. Para favorecer el enriquecimiento del extracto en cannabinoides y evitar la presencia de otras moléculas sin interés farmacológico como ceras y clorofilas, el proceso de extracción se realizó a 200 bar y 70 °C logrando obtener en promedio un rendimiento del 17,86 % p/p. Estas condiciones de presión y temperatura son similares a las estudiadas por Perrotin (2011)¹⁰, quien reporta que al trabajar en un rango de temperaturas de 40 a 60 °C, y a un rango de presión de 130 a 250 bar, se favorece la solubilidad de los cannabinoides en el CO₂ - SC, obteniendo mayores concentraciones de los mismos.

Otros autores encontraron un rendimiento de 3,9 % p/p al operar a 90 bar, 50 °C y sin cosolvente, utilizando hojas frescas de *C. sativa* L¹⁵. Rovetto & Aieta, (2017)¹⁶ reportan un rendimiento de 18,5%, superior al obtenido en el presente estudio (17,86 %), usando de hojas y brotes de la planta a 340 bar y 55 °C. Estas diferencias se pueden explicar al considerar la parte de la planta utilizada en el proceso, diferentes condiciones de extracción y el contacto de la muestra con el disolvente supercrítico¹⁷. Lo anterior dado que estudios previos han demostrado que la síntesis y acumulación de cannabinoides ocurre en los tricomas glandulares de la planta de *C. sativa* y su concentración máxima se observa en las inflorescencias femeninas no fertilizadas¹⁸.

El análisis del extracto de cannabis mediante HPLC determinó la presencia de CBD y THC en una concentración promedio de 201,94 mg/g y 10,74 mg/g respectivamente. Estos resultados son superiores a los obtenidos por Drini et al., (2021)¹⁹, quienes reportaron que los extractos de partes aéreas de *C. sativa* obtenidos con fluidos supercríticos a 100 bar y 40°C, encontrando una concentración de 63,11 mg/g de CBD y 6,58 mg/g de THC. Moreno et al., (2020)²⁰ describen que, tras un proceso de descarboxilación a 150 °C durante 60 min, realizado a inflorescencias de *C. sativa*, se obtuvieron extractos con 95 mg/g de CBD y 1,20 mg/g de THC como producto de una extracción a 100 bar y 40 °C. También Grijó et al., (2018)²¹ describen porcentajes de 38,66 % de CBD, 38,72% de THC y 0,39 % de CBN, obtenidos a 60°C y 184 bar, a partir de la flor híbrida de cannabis Durga Mata II CBD. Según Burgel et al., (2020)²² el contenido de cannabinoides difiere en términos de cantidad y calidad dependiendo del genotipo de la planta, las condiciones climáticas del cultivo, la etapa de crecimiento y la fracción de la planta cosechada.

El resultado de la CMI encontrada está dentro del rango descrito por Jokic et al., (2022)²³, quienes evaluaron 13 extractos de *C. sativa* ricos en CBD sobre *E. coli*, *P. aeruginosa*, *B. subtilis* y *S. aureus*, cuyos valores de CMI estuvieron entre 10,42 – 66,03 µg/mL. Nariman et al., (2009)²⁴ probaron el efecto del extracto metanólico de *C. sativa* y otras plantas tradicionales de Irán sobre el crecimiento de 10 aislamientos de *H. pylori* mediante el método de difusión en disco y como resultado, se encontró que 6 aislamientos fueron sensibles (>15 mm) a una concentración de 2,5 mg.

En comparación a la actividad anti-*H. pylori* de otros extractos de origen natural, los resultados de CMI obtenidos con *C. sativa* (35–55 µg/mL) son mejores a los obtenidos con el extracto etanólico de *Punica granatum* donde se encontró una CMI de 156 µg/mL sobre *H. pylori* aislado de 12 biopsias gástricas y una cepa de referencia NCTC 11916²⁵. El extracto metanólico de *Allium ascalonicum* exhibió una CMI entre 100 y 200 mg/mL sobre 42 aislados clínicos de *H. pylori* y la cepa ATCC 43504 de la bacteria²⁶. Extractos de *Corydalis cheilanthifolia* y *Chelidonium majus* revelaron tener actividad antibacterial sobre *H. pylori* ATCC 8064 a una CMI de 64 µg/mL y 128 µg/mL respectivamente²⁷. La acción de biomoléculas como los polifenoles extraídos de *Persea americana* var. Hass revelaron una CMI sobre *H. pylori* de 1500 µg/mL valor superior a la CMI descrita en nuestro estudio²⁸.

La CMI obtenida en la presente investigación para el extracto de *C. sativa* L. rico en CBD (35–55 µg/mL) es relativamente baja al contrastarse con otros extractos naturales, aunque no se compara a los antibióticos comerciales utilizados para el tratamiento de la infección por *H. pylori*, como claritromicina, amoxicilina y metronidazol. Por ejemplo, se ha informado que la CMI de la claritromicina es de 0,06 – 0,5 µg/mL, mientras que la amoxicilina y el metronidazol tienen una CMI de 0,25 – 4 µg/mL y 0,125 – 1 µg/mL, respectivamente²⁹. No obstante, el estudio de Wassmann et al., (2020)³⁰ informa que al utilizar el CBD como adyuvante junto a la bacitracina contra *Staphylococcus sp*, *L. monocytogenes* y *E. faecalis* se potencia el efecto del antibiótico reduciendo su CMI al menos 64 veces.

También se ha documentado que el THC posee actividad antimicrobiana contra bacterias Gram-positivas como *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*, y su combinación con otros cannabinoides podría potenciar la actividad del extracto en su conjunto³¹. Este fenómeno, conocido como el 'efecto séquito', sugiere que la interacción entre los cannabinoides puede influir en múltiples dianas celulares, optimizando su actividad antimicrobiana. Además, la estructura química del THC, en particular la presencia de grupos hidroxilos fenólicos, ha sido relacionada con la modulación de la hidrofobicidad y estabilidad de los compuestos, lo que podría influir en su efectividad contra microorganismos³¹. Futuras investigaciones permitirán esclarecer con mayor precisión el papel específico del THC en la actividad antibacteriana del extracto de *C. sativa*.

Basados en pruebas estadísticas es posible inferir que aislamientos de *H. pylori* obtenidos de pacientes con GNA son más sensibles a la bioactividad de los extractos de *C. sativa* ricos en CBD que aquellos aislados de pacientes con GACM (U-Mann Whitney $p < 0,05$). Aunque se ha documentado que la susceptibilidad de *H. pylori* puede variar en pacientes con lesiones gástricas avanzadas, como úlceras pépticas y lesiones precursoras de cáncer gástrico⁹, durante el análisis realizado se observó que los aislados obtenidos de pacientes con gastritis no atrófica (GNA) fueron más sensibles a los extractos de *C. sativa* que aquellos de pacientes con gastritis atrófica y metaplasia (GACM), característica que puede atribuirse a su diagnóstico histopatológico de GACM y al consumo reciente (hace menos de un mes) de tratamiento farmacológico para eliminar a *H. pylori* de su estómago (información extraída de encuestas realizadas a participantes del estudio), a diferencia de los otros tres participantes quienes aseguraron no haber consumido ningún tratamiento para eliminar la bacteria de su estómago al menos un mes antes de la toma de la muestra. Estas diferencias destacan la importancia de considerar el contexto clínico al evaluar la efectividad de los tratamientos, lo cual resalta la relevancia de este estudio como punto de partida para investigaciones futuras sobre el tratamiento de la infección por *H. pylori*, a pesar del número limitado de ensayos realizados.

También se describieron diferencias entre el aislado con código CR069 que fue extraído de un paciente con GACM en contraste a los aislados CR012 y CR046 de pacientes con GNA. Dicha situación puede asociarse a lo descrito por Le et al., (2022)³², quienes encontraron un aumento significativo en la frecuencia de resistencia a los antibióticos claritromicina (CLA) y amoxicilina (AMX) expresada por aislados de *H. pylori* obtenidos de pacientes pediátricos diagnosticados con lesiones precursoras de cáncer gástrico (úlceras pépticas) (CLA= 87,7 %, AMX=86,3 %) en comparación a aquellos con lesiones inflamatorias (CLA= 77,4 %, AMX=65,2 %), lo cual sugiere que la infección por *H. pylori* puede ser más difícil de tratar en pacientes con lesiones avanzadas debido al mayor el riesgo de resistencia a los antibióticos por el uso de tratamientos previos para erradicar la bacteria.

Los autores del presente manuscrito manifiestan que las limitaciones de la investigación fueron en primera instancia incluir un grupo de pacientes con cáncer gástrico y su siguiente evaluación en las líneas celulares aisladas según tipo de lesión gástrica en pacientes de Nariño con los extractos de *C. sativa*, incluyendo un estudio de sus efectos terapéuticos más allá de los alcances como productos preventivos de cáncer gástrico en Nariño.

Conclusiones

El extracto de Cannabis sativa rico en cannabidiol tiene efecto inhibitorio sobre el crecimiento in vitro de Helicobacter pylori aislado de pacientes de una población de alto riesgo de cáncer gástrico en Nariño – Colombia.

Contribución de autores

DMBV, AJPM, AMHB, YBLN, OAB. Contribuciones sustanciales a la concepción o diseño del trabajo; o la adquisición, análisis o interpretación de datos para el trabajo, redacción del trabajo o revisión crítica del contenido intelectual importante, aprobación final de la versión que se publicará y ser responsable de todos los aspectos del trabajo para garantizar que las preguntas relacionadas con la precisión o la integridad de cualquier parte del trabajo se investiguen y resuelvan adecuadamente.

Consideraciones éticas

El presente estudio trabajó con muestras de Helicobacter pylori aisladas de tejido gástrico de pacientes provenientes del departamento de Nariño, Colombia. Todos los participantes firmaron previamente un formato

de consentimiento informado, en el cual se les explicó el propósito de la investigación y la confidencialidad de los datos obtenidos. El estudio se llevó a cabo siguiendo las normativas éticas establecidas para la investigación en seres humanos, garantizando el respeto por la autonomía y bienestar de los participantes.

Conflictos de interés

Los autores no presentan conflictos de intereses en esta publicación.

Financiación

Esta investigación fue financiada por los fondos de la Vicerrectoría de investigación e Interacción Social de la Universidad de Nariño (Pasto-Colombia).

Apoyo tecnológico de IA

Los autores informan que no usaron Inteligencia Artificial, modelo de lenguaje, aprendizaje automático o tecnologías similares para crear o ayudar con la elaboración o edición de cualquiera de los contenidos de este documento.

Referencias

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209–49. doi: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Correa P, Piazuelo MB. Cáncer gástrico: el enigma colombiano. *Rev Col Gastroenterol.* 2010; 25(4): 334–7. Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/rkg/v25n4/v25n4a01.pdf>
3. Correa P. Cáncer gástrico: una enfermedad infecciosa. *Rev Colomb Cir.* 2011;26:111–7. Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcci/v26n2/v26n2a7.pdf>
4. Uribe C, Amado A, Rueda AM. Barriers to access to palliative care services perceived by gastric cancer patients, their caregivers and physicians in Santander, Colombia. *Ciênc. saúde colet.* 2019; 24(5): 1597–1607. doi: <https://doi.org/10.1590/1413-81232018245.04432019>
5. Cam S. Risk of Gastric Cancer in Children with Helicobacter pylori Infection. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2014; 15(22): 9905–8. doi: <https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.22.9905>
6. Safavi M, Sabourian R, Foroumadi A. Treatment of Helicobacter pylori infection: Current and future insights. *World J Gastroenterol.* 2016; 4(1): 5–19. doi: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v4.i1.5>
7. Tandon C, Mathur P. Antimicrobial Efficacy of Cannabis sativa L. (Bhang): A Comprehensive Review. *Int J Pharm Sci Rev Res.* 2017; 44(26): 94–100. Available from: <https://globalresearchonline.net/journalcontents/v44-1/26.pdf> [Accessed 13 July 2024].
8. Malfertheiner P, Megraud F, Morain CAO, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of Helicobacter pylori infection: Maastricht V / Florence consensus report. *Gut.* 2017; 66(1) :6–30. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312288>
9. Ribeiro A, Alsayyed R, Oliveira D, Loureiro R, Cabral-Marques H. Cannabinoids from *C. sativa* L.: Systematic Review on Potential Pharmacological Effects against Infectious Diseases Downstream and Multidrug-Resistant Pathogens. *Futur Pharmacol.* 2024; 4(3): 590–625. doi: <https://doi.org/10.3390/futurepharmacol4030033>

10. Perrotin-Brunel H. Sustainable Production of Cannabinoids with Supercritical Carbon Dioxide Technologies. Université de Technologie de Compiègne geboren te Rouen, Frankrijk; 2011. Available from: <https://repository.tudelft.nl/record/uuid:c1b4471f-ea42-47cb-a230-5555d268fb4c> [Accessed 13 July 2024].
11. Figueroa M, Cortés A, Pazos Á, Bravo LE. Sensibilidad in vitro a amoxicilina y claritromicina de *Helicobacter pylori* obtenido de biopsias gástricas de pacientes en zona de bajo riesgo para cáncer gástrico. *Biomedica*. 2012; 32(1): 32–42. Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/bio/v32n1/v32n1a05.pdf> [Accessed 13 July 2024].
12. López-Brea M, Alarcon T, Baquero M, Domingo D, Royo G. Diagnóstico microbiológico de la infección por *Helicobacter pylori*. In: Cercenado E, Cantón E, editors. *Procedimientos en Microbiología Clínica*. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; 2004. Available from: <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia17.pdf> [Accessed 13 July 2024].
13. Essawi T, Hammoudeh W, Sabri I, Sweidan W, Farraj MA. Determination of *Helicobacter pylori* Virulence Genes in Gastric Biopsies by PCR. *ISRN Gastroenterol*. 2013; 2013: 1–4. doi: <https://doi.org/10.1155/2013/606258>
14. Tenover FC. Antimicrobial Susceptibility Testing Methods for Bacterial Pathogens. In: *Antimicrobial Drug Resistance*. 2017. p. 1347–57. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-319-47266-9_32
15. Naz S, Hanif MA, Ansari TM, Al-Sabahi JN. A comparative study on hemp (*Cannabis sativa*) essential oil extraction using traditional and advanced techniques. *Guang Pu Xue Yu Guang Pu Fen Xi/Spectroscopy Spectr Anal*. 2017; 37(1): 306–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30221908/> [Accessed 13 July 2024].
16. Rovetto LJ, Aieta N V. Supercritical carbon dioxide extraction of cannabinoids from *Cannabis sativa* L. *J Supercrit Fluids*. 2017; 129: 16–27. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.supflu.2017.03.014>
17. Karğılı U, Aytaç E. Supercritical fluid extraction of cannabinoids (THC and CBD) from four different strains of cannabis grown in different regions. *J Supercrit Fluids*. 2021; 179: 23–6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2021.105410>
18. Stasiłowicz A, Tomala A, Podolak I, Cielecka-Piontek J. *Cannabis sativa* L. As a natural drug meeting the criteria of a multitarget approach to treatment. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(2): 1–31. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22020778>
19. Drini Z, Vladic J, Koren A, Zeremski T, Tomi M, Vidović S. Application of conventional and high-pressure extraction techniques for the isolation of bioactive compounds from the aerial part of hemp (*Cannabis sativa* L.) assortment Helena. *Ind Crop Prod*. 2021; 171. doi: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2021.113908>
20. Moreno T, Montanes F, Tallon SJ, Fenton T, King JW. Extraction of cannabinoids from hemp (*Cannabis sativa* L.) using high pressure solvents: An overview of different processing options. *J Supercrit Fluids*. 2020; 161: 104850. doi: <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2020.104850>
21. Grijó D, Alberto V, Cardozo-filho L. Supercritical extraction strategies using CO₂ and ethanol to obtain cannabinoid compounds from *Cannabis* hybrid flowers. *J CO₂ Util*. 2018; 28: 174–80. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcou.2018.09.022>
22. Burgel L, Hartung J, Pflugfelder A, Graeff-Hönninger S. Impact of Growth Stage and Biomass Fractions on Cannabinoid Content and Yield of Different Hemp (*Cannabis sativa* L.) Genotypes. *Agronomy*. 2020; 10(3): 372. doi: <https://doi.org/10.3390/agronomy10030372>
23. Jokić S, Jerković I, Pavić V, Aladić K, Molnar M, Kovač MJ, Vladimir-Knežević S. Terpenes and Cannabinoids in Supercritical CO₂ Extracts of Industrial Hemp Inflorescences: Optimization of Extraction, Antiradical and Antibacterial Activity. *Pharmaceuticals*. 2022; 15(9): 1117. doi: <https://doi.org/10.3390/ph15091117>

24. Nariman F, Eftekhar F, Habibi Z, Massarrat S, Malekzadeh R. Antibacterial Activity of Twenty Iranian Plant Extracts Against Clinical Isolates of *Helicobacter pylori*. *Iran J Basic Med Sci*. 2009; 12(2): 105–11. Available from: https://www.sid.ir/EN/VEWSSID/J_pdf/93720094207.pdf [Accessed 10 July 2024].
25. Mayyas A, Abu-Sini M, Amr R, Akasheh R, Zalloum W, Khdaire A, et al. Novel in vitro and in vivo anti-*Helicobacter pylori* effects of pomegranate peel ethanol extract. *vetworld*. 2021; 14(1). doi: <https://doi.org/10.14202/vetworld.2021.120-128>
26. Lawal TO, Igboekwe CO, Adeniyi BA. Antimicrobial activities and the Bactericidal Kinetics of *Allium ascalonicum* Linn. (Whole plant) against standard and clinical strains of *Helicobacter pylori*: Support for Ethnomedical Use. *J Nat Sci Res*. 2014; 4(8): 48–57. Available from: <https://iiste.org/Journals/index.php/JNSR/article/download/12626/13016> [Accessed 12 July 2024].
27. Krzyżek P, Junka A, Słupski W, Dołowaćka-Jóźwiak A, Płachno BJ, Sobiecka A, et al. Antibiofilm and Antimicrobial-Enhancing Activity of *Chelidonium majus* and *Corydalis cheilanthifolia* Extracts against Multidrug-Resistant *Helicobacter pylori*. *Pathogens*. 2021; 10(8): 1033. doi: <https://doi.org/10.3390/pathogens10081033>
28. Pazos AJ, Eraso P, Martinez V. Polyphenolic biofractions extracted from avocado (*Persea americana* var. HASS) on the growth of *Helicobacter pylori* in S-572. *Gastroenterology*. 2020; 158(6): S-572. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085\(20\)32139-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085(20)32139-9)
29. Malfertheiner P, Megraud F, Morain CAO, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: Maastricht V / Florence consensus report. *Gut*. 2017; 66(1): 6–30. doi: doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312288>
30. Wassmann CS, Højrup P, Klitgaard JK. Cannabidiol is an effective helper compound in combination with bacitracin to kill Gram-positive bacteria. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 1–12. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60952-0>
31. Niyangoda D, Aung ML, Qader M, Tesfaye W, Bushell M, Chiong F, et al. Cannabinoids as antibacterial agents: a systematic and critical review of in vitro efficacy against *Streptococcus* and *Staphylococcus*. *Antibiotics*. 2024; 13(11): 1023. doi: <https://doi.org/10.3390/antibiotics13111023>
32. Le LTT, Nguyen TA, Nguyen NA, Nguyen YTH, Nguyen HTB, Nguyen LT, et al. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in children with gastritis and peptic ulcers in Mekong Delta, Vietnam. *Healthcare (Basel)*. 2022; 10(6): 1121. doi: <https://doi.org/10.3390/healthcare10061121>