

**UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA
FACULTAD DE VETERINARIA**

**ESTUDIO DE BACTERIAS DEL GENERO *HELICOBACTER* EN LA MUCOSA
GASTRICA DE PEQUEÑOS ANIMALES.**

Por

Lourdes DUHALDE
Claudia FIGUEROA



TESIS DE GRADO presentado como
uno de los requisitos para obtener el
título de Doctor en Ciencias
Veterinarias (Orientación Medicina)

**MONTEVIDEO
URUGUAY
2005**

014 TG
Estudio de bact
Duhalde, Lourdes



TESIS DE GRADO aprobado por:

Presidente de Mesa:

Dra. Teresa Sala

Segundo Miembro (Tutor):

Dr. Carlos Soto

Tercer Miembro:

Dr. Pedro Martino

Fecha:

Autores:

Br. Claudia Figueroa

Br. Lourdes Duhalde

AGRADECIMIENTOS

A nuestro tutor el Dr. Carlos C. Soto, encargado del área de Endoscopía de Facultad de Veterinaria, por sus aportes pedagógicos su paciencia y su dedicación en la realización de este trabajo.

Al Dr. Pedro E. Martino por permitirnos utilizar las instalaciones del Laboratorio de Análisis Clínicos y por el tiempo dedicado a nosotros.

A los Dres. Pedro de Camargo y Adriana Aprea por sus aportes científicos y material bibliográfico.

A todo el equipo de la Unidad de Endoscopía de Facultad de Veterinaria por su ayuda y guía durante las maniobras realizadas.

A Pelusa y todo el personal del Hospital de Pequeños Animales por su apoyo y buena onda.

Al Dr. Federico Camaño por su apoyo y colaboración en la realización del trabajo.

TABLA DE CONTENIDO

	Página
PÁGINA DE APROBACIÓN	II
AGRADECIMIENTOS	III
1. <u>OBJETIVOS</u>	1
2. <u>DEFINICION Y DELIMITACION DEL TEMA</u>	2
3. <u>PRESENTACION</u>	4
4. <u>REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA</u>	
4.1. <u>Historia</u>	4
4.2. <u>Epidemiología</u>	5
4.3. <u>Patogenia</u>	5
4.3.1 <u>Efectos en la función gástrica</u>	7
4.3.2 <u>Inflamación y ulcerogénesis</u>	7
4.3.3 <u>Rol en la Neoplasia</u>	8
4.4. <u>Diagnostico</u>	8
4.4.1 <u>Diagnóstico Clínico</u>	8
4.4.2 <u>Métodos de Identificación</u>	9
4.5. <u>Tratamiento</u>	11
4 <u>CONCLUSIONES</u>	14
5 <u>BIBLIOGRAFÍA</u>	16
6 <u>ANEXO</u>	18

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Conocer las principales características de los microorganismos gástricos *Helicobacter* spp. que pueden aislarse de caninos y felinos.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Discutir la prevalencia de bacterias del género *Helicobacter* en la mucosa gástrica de pequeños animales
- Conocer el significado clínico
- Informarnos sobre las diferentes opciones terapéuticas
- Obtener información sobre la posible implicancia como Zoonosis.

DEFINICION Y DELIMITACION DEL TEMA

Diferentes bacterias del género *Helicobacter* han sido aislados de la mucosa gástrica de perros y gatos incluyendo *H. felis*, *H. helimannii* y *H. pylori*, siendo este último encontrado únicamente en gatos.⁽¹⁷⁾

Estos microorganismos son microaerófilos, gram negativos, de forma espiralada, poco móviles y a veces presentan flagelos en uno de sus polos⁽¹⁷⁾

Los perros y gatos con infecciones gástricas por *Helicobacter* spp. pueden tener náuseas, anorexia y/o vómitos asociados con infiltrados linfocíticos y neutrófilos ocasionales, sin embargo la mayoría de los casos son asintomáticos.⁽¹⁶⁾

Estudios recientes^(11,17,19,20,24) sugieren un alto porcentaje de infección por *Helicobacter* en perros y gatos. Ha sido observado en un 86% de las biopsias gástricas pertenecientes a gatos seleccionados aleatoriamente, 41 al 91% en gatos clínicamente saludables y de 57 al 76% de gatos que presentaban sintomatología de vómitos. En perros la prevalencia que se encontró fue de 67 a 86% en caninos clínicamente sanos, del 74 al 80% en pacientes con sintomatología de vómito y un 100% en perros de experimentación totalmente sanos.⁽¹⁹⁾

Los análisis de las biopsias de la mucosa gástrica de perros infectados utilizando las técnicas de microscopía electrónica, cultivo y PCR, han demostrado la presencia de varias especies de *Helicobacter* algunas de las cuales ya fueron mencionadas anteriormente.

Helicobacter pylori es la bacteria que más frecuentemente es aislada de la mucosa gástrica en humanos, es también una de las principales causas de gastritis. La prevalencia del *H. pylori* en humanos varía desde un 20% a un 90% y se cree que su rol en la fisiopatología de las úlceras duodenales y gástricas es sumamente importante y predisponen al desarrollo de neoplasias.⁽¹⁷⁾

Una de las primeras bacterias pertenecientes a este género que fue aislada fue *H. felis*, originalmente hallada en el estómago de un gato, pero también fue identificado en perros.⁽¹⁷⁾

La infección con organismos del género *Helicobacter* presenta una prevalencia alta en perros, el porcentaje hallado en perros que concurren a consulta con sintomatología de vómitos fue de 61-80%, un 67-86% en perros sin síntomas clínicos y un 100% de los perros de laboratorio y perros de compañía^{(20) (21)}

La prevalencia⁽¹⁹⁾ de *Helicobacter* spp. en particular no ha sido totalmente investigada ya que requiere de técnicas especiales, sin embargo algunos estudios iniciales que se realizaron en gatos en Suiza indica que la mayoría son *H. helimannii*. La infección por *H. pylori* fue reportada en un grupo de gatos

de laboratorio de USA., pero hasta la fecha no ha sido reportada en mascotas ni en USA. ni en Europa.

A pesar de que la frecuencia con la cual se aíslan organismos del género *Helicobacter* es muy alta en perros y gatos, hay unos pocos trabajos que se refieren a la prevalencia en las diferentes poblaciones de animales, así como también acerca de la patogenicidad de estas especies ⁽¹⁾.

La alta prevalencia de especies de *Helicobacter* aisladas de perros y gatos y el hecho de haber aislado *H. pylori* de los gatos, aumenta la posibilidad de que estas mascotas constituyan un reservorio para la transmisión de *Helicobacter* spp. hacia las personas. Mas del 99% ⁽¹⁹⁾ de las infecciones gástricas humanas por *Helicobacter* spp. involucran *H. pylori* y *H. helimannii*, determinándose en estos estudios que el riesgo de que exista transmisión desde perros y gatos hacia las personas es bajo por la sencilla razón que aún no se ha podido demostrar que exista una transmisión directa de microorganismos del género *Helicobacter* de perros hacia las personas y tampoco la prevalencia de *H. pylori* aislados de animales justifica un potencial zoonotico; igualmente no se debería subestimar estas bacterias como posibles causantes de zoonosis, ya que las personas con infecciones por *H. pylori* sintomáticas por lo general desarrollan ulceración y gastritis con infiltrados neutrofílicos ocasionando también una lesión linfocítica indiferenciable del linfoma, por lo cual deberían tomarse precauciones necesarias para evitar probables infecciones.



PRESENTACION

HISTORIA

La presencia de bacterias de forma espiralada en el estómago, fue descrita por Rappin en 1881. A partir de ahí, estos organismos (inicialmente llamados espiralados o espiroquetas, luego organismos tipo *Campylobacter* y actualmente organismos tipo *Helicobacter*) son mencionados en relación a exámenes gástricos, relacionándolos muchas veces con lesiones histopatológicas ⁽¹⁰⁾.

Desde el final del siglo XIX se han observado *Helicobacter* spp. en la mucosa gástrica de humanos y otros animales. *Helicobacter pylori* ha sido estudiado intensamente en los últimos 15 años, ya que en el año 1983, se reporta que es capaz de producir gastritis. También se lo vincula con la dispepsia, ulceración gastroduodenal, gastritis y cáncer gástrico en humanos. Esto lleva a que comience a estudiarse el género *Helicobacter* en perros y gatos. ⁽⁶⁾

CARACTERISCAS MICROBIOLÓGICAS

Las bacterias del género *Helicobacter* presentan forma espiralada o curva (a veces cocoide), se localizan fundamentalmente en las células parietales de las glándulas y en la mucosa del estómago. Las bacterias gástricas en perros y gatos son morfológicamente indiferenciables por microscopio óptico, observándose como grandes espirales (5-12 micras). Por esta razón se las ha clasificado en diferentes especies, mediante biología molecular y por su morfología al microscopio electrónico.

H. felis, *H. bizzozeronii*, *H. salmonis*, *H. helimanni* (todas denominadas gastrospirillum hominis), *H. bilis* y *H. flexispira rappini* han sido identificadas en la mucosa gástrica de los perros y *H. felis*, *H. helimanni*, y *H. pylori* en la mucosa gástrica de los gatos.

Usualmente el género *Helicobacter* es asociado con el estómago pero existen varias especies como *H. canis*, *H. bilis* y *H. hepaticus*, colonizan duodeno, tracto intestinal bajo e hígado ⁽¹⁹⁾.

Cuadro I. HOSPEDEROS Y PATOGENICIDAD DE LAS ESPECIES DE *HELICOBACTER* ⁽¹³⁾

Otras características de estos microorganismos es que son poco móviles, productores de ureasa, oxidasa y catalasa, además son microaerófilas y de crecimiento lento.

EPIDEMIOLOGIA

Se sospecha que los organismos del género *Helicobacter* son habitantes normales de la mucosa gástrica en varios mamíferos como ser humanos, cheetas, cerdos, perros, gatos y primates no humanos.

Aproximadamente un 20-90% ⁽¹³⁾ de los seres humanos presentan *H.pylori*, la gran mayoría de estas infecciones son subclínicas.

De un trabajo publicado⁽¹³⁾ se desprenden los siguientes datos: de una población de 55 gatos (las muestras para el estudio fueron tomadas post-mortem) un 70% de los gatos jóvenes presentaba organismos *Helicobacter* spp., siendo la prevalencia para los adultos de un 97%. En otro estudio realizado con una población de 122 perros y 127 gatos (sin signos de enfermedad gastrointestinal), se determinó un 82% y un 76% respectivamente, de individuos con organismos del género *Helicobacter* en la mucosa gástrica, mediante el estudio histopatológico.

La prevalencia exacta en perros y gatos no se conoce, pero es posible que estos organismos sean habitantes normales de la mucosa gástrica.

La transmisión ocurre vía feco-oral u oral-oral ^(18,4), siendo esta última la más común ya que los organismos pueden encontrarse en la saliva, de hecho se han aislado *H. pylori* de la saliva de personas con helicobacteriosis ⁽¹³⁾

PATOGENIA

La patogenicidad del género *Helicobacter* parecería ser el resultado de su capacidad de sobrevivir en un medio ácido, como lo es el estómago. La capacidad que presentan estos microorganismos para producir ureasa les permite colonizar el tracto gastrointestinal superior. Esta enzima desdobra la urea en amoníaco e iones bicarbonato. El amoníaco posteriormente reacciona con el agua para dar amonio, quien incrementa el pH del medio. Este efecto buffer prolonga la vida del microorganismo y le permite penetrar profundamente en la mucosa gástrica, en donde existe un ambiente aún más favorable por ser más alcalino.

La ureasa es indirectamente responsable de parte de los daños que se producen en la mucosa gástrica, ya que el amonio produce daño histológico y vacuolización en las células epiteliales. Este daño junto con la inflamación que ocurre en la profundidad de la mucosa gástrica, daña la barrera de defensa de la misma y la predispone a sufrir erosión y ulceración.

Los organismos *Helicobacter* spp. alteran el mucus protector de la mucosa gástrica (componente fundamental de la barrera protectora) adosándose a las células productoras de mucus y afectando el pasaje de éste hacia el lumen.

Los humanos, perros y visones con infección por *Helicobacter* spp. poseen una delgada capa de mucus protector en comparación con los no infectados. Se

produce además un cambio bioquímico en el mucus, lo cual predispone también a ulceración.

El *H. pylori* produce una citotoxina capaz de producir vacuolización en las células epiteliales in vitro, y posiblemente también in vivo. La importancia de la producción de esta citotoxina no es del todo clara, pero un 50-60% de los daños producidos por *H. pylori* in vitro muestran actividad de dicha molécula. Algunos pacientes humanos infectados muestran producción de IgG específica para dicha citotoxina, lo que demuestra su importancia también in vivo. El gen *vacA* es el que codifica para esta citotoxina y se encuentra en el tipo I de *H. pylori*. Existe otra proteína (citotoxina asociada al gen *cagA*) que es un marcador para el efecto tóxico vacuolizante, y está presente solamente cuando se encuentra el gen *vacA*. Muchas de las personas con úlceras duodenales presentan anticuerpos contra el gen *cagA* lo que podría ser usado para detectar pacientes con úlceras duodenales. Hay que tener presente que no es necesario para todas las especies de *Helicobacter* la producción de dicha citotoxina para producir enfermedad gastrointestinal y ulceración.

La motilidad y la forma helicoidal que presentan estos organismos tienen un importante papel en la patogenia, ya que el movimiento a través de la mucosa gástrica favorece la colonización.⁽¹³⁾

Algunos veterinarios observaron un gran número de perros y gatos que pese a estar infectados con *Helicobacter* spp. se mostraban asintomáticos lo cual sugeriría que estos microorganismos no son patógenos en perros y gatos. La relación entre las diferentes especies del género *Helicobacter* y la inflamación gástrica en perros y gatos no es clara, mientras que en algunos casos la inflamación acompaña la infección, esto no ocurre en todos los animales.

A diferencia de lo que sucede en humanos, en los que predomina la infección por *H. pylori*, la determinación de la patogenia en perros y gatos es más complicada por el hecho de que pueden presentarse varias especies de *Helicobacter* y además colonizar simultáneamente la mucosa gástrica de estos animales.

Estudios realizados para determinar la patogenia del género *Helicobacter*, han demostrado capacidad para desarrollar gastritis y generar una respuesta inmune humoral luego de la infección.

Otros estudios sobre la patogenia del *H. pylori* en gatos de laboratorio infectados naturalmente y con infección inducida experimentalmente, siempre provocaron gastritis y seroconversión. Sin embargo los signos clínicos asociados con gastritis como ser inapetencia y vómito no se manifestaron. Los cambios en las secreciones de ácido gástrico y gastrina que se produce en humanos con infección con *H. pylori*, no se observó en perros y gatos.

Las diferencias en la patogenia se atribuye a cada especie en particular, por ejemplo la producción de una toxina, podría explicar la ulceración e hipergastrinemia que ocurre en humanos infectados con *H. pylori*, lo cual no ocurre en perros y gatos infectados con *Helicobacter* spp. Además, tomando

en cuenta los factores bacterianos, es evidente que la respuesta individual de cada individuo es importante, como ser animales de la misma especie pero genéticamente diferentes, reaccionan diferente a la infección por determinadas especies de *Helicobacter*.⁽¹⁹⁾

Efectos en la función gástrica

La infección por *Helicobacter* spp. puede producir tanto aumento como disminución del ácido gástrico producido por las células parietales. La hipocloremia ha sido identificada en etapas iniciales de la infección en varias especies, el mecanismo mediante el cual esto se produce es desconocido pero la morfología de las células parietales es anormal en animales y personas con infección por organismos de este tipo.

La causa exacta de la hipergastrinemia no se conoce, pero estudios en ratas sugieren que el incremento de los niveles de gastrina aumenta en asociación con una alimentación rica en amonio. Esto sugiere que el amonio producido como resultado del desdoblamiento de la urea por la ureasa juega un papel importante en la hipergastrinemia. Los reducidos niveles de somatostatina en la mucosa antral en humanos infectados han sido sugeridos como otra posible causa de hipergastrinemia, ya que esta regula la producción de gastrina.

La hipergastrinemia aumenta los niveles de secreción de ácido gástrico en pacientes humanos infectados. La producción de ácido gástrico es tres veces mayor en humanos con infección por *Helicobacter* spp. y úlceras duodenales. Los niveles de gastrina y de ácido gástrico retornan a la normalidad cuando se elimina la infección por el género *Helicobacter*.⁽¹³⁾

Inflamación y ulcerogénesis

En humanos la infección por *Helicobacter* con gastritis antral o tipo B se caracteriza por inflamación crónica de los tejidos gastrointestinales. La infección aguda producida por *Helicobacter* spp., se caracteriza principalmente por infiltrados en la mucosa gástrica. Esta respuesta inicial es inducida por factores bacterianos (interleucina-8) implicados en el proceso inflamatorio. Los infiltrados linfoplasmocíticos y nódulos linfoides son observados en estudios histopatológicos de personas y animales con infección crónica.

Los signos típicos de inflamación cambian una vez que el microorganismo perteneciente al género *Helicobacter* se introduce en la profundidad de la mucosa gástrica, estando de esta manera protegidos de las células mediadoras de la inflamación.

H. pylori tiene la capacidad de resistir el ataque de neutrófilos ya que posee la propiedad de producir superóxido dismutasa y catalasa, estas enzimas le permiten degradar los compuestos oxigeados liberados por éstas células blancas y escapar así a la destrucción por parte de la respuesta inflamatoria. El daño asociado con la inflamación en los tejidos gastroduodenales probablemente sea responsable de las manifestaciones clínicas de la infección,

si el proceso inflamatorio tiene éxito, y logra controlar la infección no se presentara sintomatología clínica; en cambio si ésta no se controla el mecanismo de la inflamación se perpetúa manifestándose la enfermedad.

En casos crónicos de helicobacteriosis, las áreas de la mucosa gastroentérica que no presentan un alto número de organismos *Helicobacter* spp. estarán más predispuestas a ulcerarse en comparación con aquellas áreas en donde el número de microorganismos es elevado. La ulceración de la mucosa gástrica ocurre generalmente en la zona de transición, entre mucosa normal y anormal. Se cree que la mucosa en estas zonas es menos estable. La ulceración ocurre en aquellas zonas del duodeno donde existen células metaplásicas, las mismas presentan una morfología similar a las células secretoras del epitelio de la mucosa gástrica. Los cambios metaplásicos que se producen en la mucosa duodenal ocurren secundariamente a la presencia de ácido gástrico ⁽¹³⁾

Los cambios inflamatorios tan severos que se encuentran en las personas no parecen ocurrir en los perros y gatos infectados, así mismo es raro que aparezcan úlceras en los animales de compañía. Lo más común de observar es un bajo grado de infección subclínica ⁽⁴⁾

Rol en la Neoplasia

El *H. pylori* es asociado con adenocarcinoma y linfoma en humanos. Los adenocarcinomas asociados ocurren a distal de la zona del cardias. El rol exacto del *Helicobacter* en el cáncer gástrico no se conoce exactamente, se especula que la presencia de *Helicobacter* puede hacer a la mucosa más susceptible a la carcinogénesis por alterar el mucus. El organismo *Helicobacter* spp. disminuye la secreción gástrica de ácido ascórbico, un conocido antioxidante y esto posiblemente también predispondría a la mucosa a sufrir daños por los N- nitrosaminos. Es sumamente probable que las bacterias por si mismas produzcan ciertas sustancias que causen cambios metaplásicos en la mucosa.

El *Helicobacter mustelae* se asocio con adenocarcinoma gastrico en hurones. Hoy por hoy los veterinarios investigan el rol de la infección por *Helicobacter* spp. en la neoplasia gastrointestinal en perros y gatos. ⁽¹³⁾

DIAGNOSTICO

Diagnóstico clínico.

La gran mayoría de animales y personas con infección por *Helicobacter* spp. no presentan sintomatología clínica. Los signos clínicos observados en perros y gatos incluyen: vómitos crónicos, diarrea, inapetencia, pica, pérdida de peso y polifagia. Estas se consideran las más importantes manifestaciones de la infección con acción gástrica de *Helicobacter* spp. tanto en perros como en gatos ^(10,19,13). Puede haber hematemesis y melena si existe erosión y ulceración.

Cuando el vómito es el problema se deben tener en cuenta también problemas parasitarios, dietéticos, tóxicos, metabólicos y problemas fuera del aparato gastrointestinal; basándonos en la anamnesis, examen clínico, análisis de laboratorio, radiología o ecografía. La endoscopia es usada para evaluar causas de vómitos tanto gástricas como del tracto intestinal superior.

Mediante las biopsias podemos llegar a un diagnóstico definitivo de infección por bacterias del género *Helicobacter*.⁽¹⁹⁾

Métodos de identificación⁽¹³⁾

A partir del descubrimiento de que el *Helicobacter pylori* es uno de los más importantes microorganismos en los humanos, han ocurrido numerosos avances en cuanto a las técnicas de diagnóstico. Los test diagnósticos los podemos dividir en invasivos (requieren la obtención de muestras de la mucosa gástrica mediante endoscopia) y no invasivos (se basan en técnicas indirectas para la detección de organismos *Helicobacter* spp.).

No invasivos:

- **Serología.** En pacientes humanos se utilizan muestras de sangre para identificar anticuerpos (IgG), la especificidad y sensibilidad de este test es alta, la limitante es que no podemos tener una idea del daño gastroduodenal presente, así como tampoco nos permite conocer las especies de *Helicobacter* presentes. Su uso para evaluar la respuesta al tratamiento también es limitado ya que los niveles de anticuerpos demoran 6 meses o más en descender una vez erradicada la infección. La determinación de los niveles de anticuerpos circulantes (IgG) contra *Helicobacter* se considera en medicina humana un método eficaz y sensible para detectar la infección con *H.pylori*, el cual puede ser empleado fácilmente en un gran número de muestras de suero. El método empleado generalmente es ELISA, existiendo actualmente en el mercado varios kits disponibles.
- El diagnóstico serológico de la infección por *H.pylori* en humanos es preciso y fácil de realizar. El estómago de los humanos generalmente es colonizado por *H.pylori*, a diferencia de lo que ocurre en perros en los que pueden existir varias especies de *Helicobacter* en forma simultánea, lo que conlleva a que la determinación de los niveles de anticuerpos sean difíciles de detectar.⁽²²⁾
- **Test de urea en el aliento.** Este test utiliza un test de urea radiolabil con C13 o C14. El desdoblamiento de la urea por microorganismos del género *Helicobacter* en el estómago incrementa la radioreactividad del dióxido de carbono, el cual pasa a la circulación y es exhalado. El aire exhalado es muestreado, y posteriormente el nivel de radioactividad del dióxido de carbono es medido. Es un test altamente específico y sensible, además es sencillo de realizar y los resultados son rápidos.

Invasivos:

- **Exámen histopatológico.** Es un método de alta especificidad y sensibilidad, analiza varias muestras de biopsia, al menos dos de cada región del estómago, lo cuál se recomienda para maximizar las chances de identificación del microorganismo. Si lo comparamos con el test de ureasa y la citología es mucho mejor ya permite determinar la localización de los organismos *Helicobacter* spp. en las células parietales y glándulas gástricas, asimismo permite determinar la existencia de células inflamatorias y el grado de daño que presentan los tejidos. La desventaja es que los resultados demoran en ser obtenidos.
- **Cultivo bacteriológico.** Es el menos sensible de los métodos, algunas especies de *Helicobacter* no han podido ser cultivadas aún. Esto se debe fundamentalmente a las demandas especiales que requieren dichos microorganismos, lo que lo hace un método a veces innecesario (22)
- **Prueba de ureasa.** Utiliza muestras de mucosa gástrica en una solución que contenga un indicador de pH como el rojo fenol, el cambio de color ocurre cuando la ureasa desdobra la urea en amonio, que aumenta el pH. Puede dar resultados en una hora o menos. La rapidez con la cual vira al color rojo determina la densidad de microorganismos existentes. Su sensibilidad es solamente de un 70% a un 90%, es utilizado junto con el estudio histopatológico. Cuando el número de microorganismos presentes es relativamente bajo puede que necesitemos más tiempo de reacción para realizar la lectura o bien obtener falsos negativos, esto principalmente ocurre con aquellas muestras que son tomadas del antro pilórico, zona con bajo número de microorganismos. (22,6) Los falsos positivos son raros pero pueden ocurrir si el test es leído pasadas las 24 hs., en cuyo caso el resultado positivo correspondería a otras bacterias productoras de ureasa como por ejemplo *Proteus mirabilis* y *Pseudomona aeruginosa*. (22)
- **Citología.** Las muestras son obtenidas con un cepillo redondo, el cual se desplaza sobre la superficie de la cual se desea obtener la muestra, el mucus colectado se coloca posteriormente sobre un portaobjetos, se seca al aire y luego se tiñe con May Grumwald Giemsa. Se observa en un objetivo de inmersión (X 1000). Es uno de los métodos de elección para detectar la presencia de organismos del género *Helicobacter*, es de fácil realización y podemos muestrear gran parte de la mucosa gástrica. No permite diferenciar la especie de *Helicobacter* implicada.
- **Microscopía electrónica.** Los organismos *Helicobacter* spp. no siempre son visualizados en las microscopía electrónica, dada que la distribución de los mismos en el estómago es selectiva y las muestras son necesariamente delgadas y pequeñas. La ventaja que posee este método diagnóstico es que permite identificar en base a su morfología a las diferentes especies de *Helicobacter*, siendo su principal desventaja su alto costo y que requiere de equipamiento especializado. (22)

- **PCR.** Este método amplifica un segmento del material genético de *Helicobacter* spp. Provee un diagnóstico definitivo en cuanto a la identificación de la especie de *Helicobacter*, presenta alta sensibilidad y especificidad, resultados definitivos en cuanto a la identificación de las distintas especies de *Helicobacter*, pero su uso es limitado.

En medicina humana se recomienda emplear métodos invasivos en primera instancia como método diagnóstico. Esto nos da la posibilidad de determinar el grado de lesión que existe a nivel gastroduodenal y también identificar las especies de *Helicobacter* implicadas. Posteriormente podemos utilizar por ejemplo el test de determinación de urea en el aliento para monitorear la respuesta al tratamiento y confirmar la erradicación definitiva del microorganismo. Esto último puede ser confirmado no antes de las 4-8 semanas luego de finalizado el tratamiento.

En medicina veterinaria el uso de métodos invasivos de diagnóstico es limitado, ya que, como fue anteriormente mencionado, se requiere tomar muestras de la mucosa gástrica por endoscopia o cirugía. El diagnóstico serológico en animales de compañía no se ha empleado.⁽²²⁾

Según un trabajo realizado⁽⁵⁾ que compara los diferentes métodos diagnósticos, la citología, a diferencia del test de ureasa y el estudio histológico es capaz de detectar siempre la presencia de organismos del género *Helicobacter*, cuando estos están presentes.

La sensibilidad del test de ureasa en 30 y 60 minutos fue de un 85-87% en perros y de 94 y 100% en gatos respectivamente y la especificidad fue de un 100% en ambos. La sensibilidad del estudio histológico fue de 92-93% en perros y 96-97% en gatos, y la especificidad fue de un 100%.

Los organismos *Helicobacter* spp. identificados a partir de microscopía electrónica fueron observados en las células parietales y canalículos intracelulares. Estos organismos *Helicobacter* spp. fueron identificados en seis de seis gatos positivos y en tres de ocho perros.

Con respecto al cultivo, uno de los seis gatos y tres de los ocho perros fueron positivos para este método.

TRATAMIENTO

Actualmente no se encuentran disponibles muchos trabajos sobre el tratamiento de las diferentes especies de *Helicobacter* en animales de compañía, de esto se desprende que el tratamiento actual aplicado en veterinaria se base en aquellos que fueron efectivos en medicina humana para el *H. pylori*. El poco conocimiento sobre la patogenicidad de las especies de *Helicobacter* gástrico en gatos y perros ha llevado a los veterinarios a encontrarse en la encrucijada entre tratar o ignorar bacterias del género

Helicobacter encontradas en las biopsias de pacientes con vómitos y gastritis crónicas. ⁽¹⁹⁾

En medicina humana se encuentran diferentes compuestos utilizados en el tratamiento; entre ellos tenemos compuestos no antibióticos como las sales de bismuto, inhibidores de la bomba de protones de las células parietales gástricas (omeprazol por ejemplo), antagonistas de los receptores H₂ (ranitidina, famotidina, cimetidina) y ranitidina citrato de bismuto (RBC); otros son antibióticos como los betalactámicos (amoxicilina), macrólidos (azitromicina, claritromicina y roxitromicina), nitroimidazoles (metronidazol) y tetraciclinas. ⁽¹⁵⁾

En cuanto a las opciones de tratamiento se sabe que se deben utilizar tratamientos combinados ya que la monoterapia no ha demostrado utilidad clínica. Se pueden emplear pautas dobles, triples o incluso cuádruples. Las pautas dobles alcanzan porcentajes de erradicación más bajos y generalmente se recomienda pauta triple. Las dobles incluyen un antibiótico y un agente antiulceroso. Las triples asocian dos antibióticos y un agente antiulceroso. En las cuádruples se administran dos antibióticos y dos agentes antiulcerosos.

Entre las pautas más utilizadas para el tratamiento de la infección producida por *H. pylori* se pueden citar:

- Inhibidor de la bomba de protones + Macrólido (Azitromicina, Claritromicina, Roxitromicina)
- Ranitidina citrato de bismuto + Macrólido
- Inhibidor de la bomba de protones + Amoxicilina + Macrólido
- Subsalicilato de bismuto + Metronidazol + Tetraciclina + Antagonista de los receptores H₂
- Subcitrato de bismuto + Amoxicilina + Metronidazol

Estas pautas se recomiendan durante un período de 7 a 10 días de tratamiento.

Otras opciones que pueden encontrarse son la asociación de sales de bismuto, metronidazol y amoxicilina o tetraciclina, pero debido a la resistencia que se ha generado al metronidazol se han buscado opciones alternativas como combinar omeprazol con claritromicina, esta combinación no es muy utilizada ya que es muy costosa y es altamente probable la aparición de resistencia a la claritromicina; se sugiere entonces sustituir el metronidazol por otro nitroimidazol similar a este que es el tinidazol porque además los organismos *Helicobacter* spp. aparentemente no generan resistencia a la amoxicilina.

En veterinaria se pueden utilizar diferentes protocolos, básicamente consiste en 3 componentes como ya mencionamos anteriormente para la terapia en seres humanos, se combinan amoxicilina (20 mg/Kg. c/12 hs) o tetraciclina (20 mg/Kg. c/12 hs) con metronidazol (10mg/Kg. c/12 hs) y omeprazol (0,7 mg/Kg. c/ 24 hs) o sales de bismuto (6 mg/Kg. c/12 hs) ⁽¹⁹⁾ se ha visto que el 90% de perros y gatos tratados con la combinación de metronidazol, amoxicilina y famotidina han respondido al tratamiento, y que luego de una nueva endoscopia el 74% no tenía evidencia de infección por *Helicobacter* en las biopsias gástricas, sin embargo estos datos provienen de experiencias no

controladas en perros y gatos con gastritis e infección por *Helicobacter* spp.^(19,13)

Cuadro II- PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO ⁽¹⁹⁾

En la bibliografía se reportó que a pesar de la buena respuesta al tratamiento, aproximadamente al mes de finalizado el tratamiento todos los perros tratados con el primer protocolo, el 30% de aquellos tratados con el protocolo CMRB y el 50% de los tratados con el protocolo ATRB aparecieron con reinfección, y que al analizar biopsias gástricas de perros y gatos que eran negativas histológicamente y para el test de ureasa había persistencia de ADN de *Helicobacter*. Esto podría sugerir que los regímenes antibióticos que son efectivos contra *H. pylori* en humanos podrían causar solo supresión transitoria y no erradicación en las especies de *Helicobacter* de caninos y felinos.⁽¹⁹⁾

En un trabajo realizado en animales con sintomatología digestiva alta, con un diagnóstico positivo para *Helicobacter* spp.⁽⁷⁾ en los que se utilizó una asociación de amoxicilina, metronidazol y sales de bismuto 7 de 9 animales se volvieron negativos a *Helicobacter* spp., los 2 restantes se trataron con tetraciclina y omeprazol de los cuales 1 se tornó negativo pero el otro siguió siendo positivo. Los signos gastrointestinales sin embargo no mostraron una mejora demasiado significativa y los pacientes tuvieron que ser tratados luego de la erradicación con una terapia adicional con cimetidina, sucralfato, prednisolona o cisapride dependiendo del caso. Otro fenómeno observado fue que no se evidenciaron cambios histológicos en la mucosa gástrica luego de la terapia de erradicación. También se notificó la recurrencia de la infección en aquellos perros en los que se hicieron seguimiento, pero con muy pocos signos clínicos de enfermedad gastrointestinal alta y muy poca carga de microorganismos.

CONCLUSIONES

Según los diversos artículos pudimos observar que la infección por *Helicobacter* spp. tiene una alta prevalencia en animales con sintomatología gastrointestinal alta como en aquellos clínicamente sanos, aunque encontramos diferencias en los porcentajes probablemente esto sea debido a que no se usaron métodos de selección de los animales estandarizados, no se tuvieron en cuenta la administración de medicamentos en ellos y los métodos de extracción de muestras y diagnóstico fueron diferentes para los distintos trabajos. Según nuestro criterio la prevalencia varía dependiendo del manejo y costumbres de cada región, por ejemplo en aquellos lugares donde hay grandes cantidades de animales en contacto estrecho ésta será mayor que en los que la densidad de población es menor debido a la forma de transmisión.

Si bien en los humanos la infección por *Helicobacter* spp. tiene mucha importancia en la presentación de los signos clínicos en los animales de compañía no es así, esto nos sugiere que el género *Helicobacter* podría ser un habitante normal de la mucosa de los caninos y felinos y que a partir de un fenómeno desencadenante, susceptibilidad del huésped, inmunosupresión del mismo y la virulencia del propio microorganismo pudiera perpetuar la gastritis. Esto se podría sustentar en que un gran número de animales son asintomáticos a pesar de que tienen una alta carga de microorganismos, además luego de erradicado *Helicobacter* spp. de animales con sintomatología los signos clínicos disminuyen pero no desaparecen totalmente, sumado a que luego de eliminada la infección no hay cambios histológicos en la mucosa gástrica que indiquen que este microorganismo era el responsable de causar dichas lesiones.

Según la bibliografía los tratamientos aplicados en pequeños animales probaron ser efectivos en la erradicación del *Helicobacter*, pero la remisión de los síntomas en muchos casos no es completa y también al tiempo de finalizado el tratamiento hay evidencias de infección nuevamente, debido a este fenómeno surge la interrogante de si tratar o no al paciente contra bacterias del género *Helicobacter*. A nuestro criterio deberían realizarse trabajos más serios sobre el tema para poder diferenciar si lo que se observa es una reinfección, o si por el contrario la infección previa nunca había sido erradicada sino que había una supresión transitoria. De todas formas nuestra opinión es que sería conveniente implantar un tratamiento a todos aquellos animales positivos a *Helicobacter* spp. y luego mantener las medidas necesarias para evitar posibles reinfecciones, sumándole el seguimiento del animal para evaluar una posible recurrencia del microorganismo.

Actualmente no se conocen publicaciones, pero se están realizando diversos trabajos en diferentes países del mundo como ser Argentina y Brasil, los que buscan evaluar la implicancia del género *Helicobacter* como posible agente zoonótico; ya que los humanos y los animales domésticos comparten algunas especies de éste género como ser *H. pylori*, *H. helimannii* y *H. felis*. Sin embargo la distribución de las diferentes especies no es igual para humanos que para animales, siendo el *H. pylori* el más frecuente en humanos y el *H. helimannii* en los animales, hecho que sugeriría un riesgo bajo de transmisión

entre el hombre y sus mascotas. No obstante no descartamos esta posible transmisión interespecie y resaltamos la importancia del médico veterinario en la difusión de las medidas preventivas a las personas que puedan tener contacto con animales infectados, hasta tanto no se concluyan los trabajos en curso y no se conozca con certeza el verdadero riesgo.



REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Eaton K A, Dewhirst F E, Paster B J, Tzellas N, Coleman B E, Paola J, Sherding R. (1996) Prevalence and Varieties of *Helicobacter* Species in Dogs From Random Sources an Pet Dogs: Animal and Public Health Implications. J clin microbiol; 34:3165-3170
2. Ettinger S J, Feldman E C, Tratado de Medicina Interna Veterinaria, 5ª Ed. Buenos Aires, Ed. Inter-Médica ,2274p.
3. Fox J G, Perkins S, Yan L, Shen Z, Attardo L, Pappo J. (1996) Local immune response in *Helicobacter pylori*-infected cats and identification of H. Pylori in saliva, gastric fluid and faeces. Immunology; 88:400-406
4. Geyer C, Colbatzky F, Lechner J, Hermanns W. (1993) Occurrence of spiral-shaped bacteria in gastric biopsies of dogs and cats. The Vet Rec; 133:18-19
5. Happonen I, Saari S, Castren L, Tyni O, Hänninen M-L, Westermarck E. (1996) Comparison of Diagnostic Methods for Detecting Gastric *Helicobacter*-like Organisms in Dogs and Cats. J Comp Path; 115:117-127
6. Happonen I, Linden J, Saari S, Karjalainen M, Anifien M-I, Jalava K, Westermarck E. (1998) Detection and effects of *helicobacters* in healthy dogs and dogs with signs of gastritis. JAVMA, 213:1767-1773
7. Happonen I, Linden J, Westermarck E. (2000) Effect of triple therapy on eradication of canine *helicobacters* and gastric disease. J Small Anim Pract; 41:1-6
8. Haziroglu R, Diker K S, Guvenc T, Kul O. (1995) Canine gastritis associated with *Helicobacter felis*. Dtsc. Tierärztl. Wschr. 102:474-476
9. Henry G A, Long P H, Burns J L, Charbonneau D L. (1987) Gastric spirillosis in Beagles. Anim J Vet Res; 48:831-836
10. Hermanns W, Kregel K, Breuer W Lechner J. (1995) *Helicobacter*-like Organisms: Histopathological Examination of Gastric Biopsies from Dogs and Cats. J Comp. Path. 112:307-318
11. Jalava K, On S L W, Wandamme P A R, Happonen I, Sukura A, Hänninen M-L. (1998) Isolation and Identification of *Helicobacter* spp. From Canine and Feline Gastric Mucosa. Appl Environ Microbiol 64:3998-4004
12. Jalava K, On S L W, Andersen L P, Hänninen M.L, Vandamme P. (2001) A Cultured Strain of "*Helicobacter helimanni*", a human Gastric Pathogen, Identified as H. Bizzozzeronii: Evidence for zoonotic Potential of *Helicobacter*. www.cdc.com
13. Jenkins C C, Bassett J R. (1997) *Helicobacter* Infection. Small Animal Gastroenterol 19:267-279
14. Lee A, Dradowda S, Fox J G, Otto G, Eaton K A, Murphy J C. (1992) Role of *Helicobacter felis* in Chronic Canine Gastritis. Vet. Pathol 29:487-494
15. Lopez-Brea, M y Col. www.helicobacterspain.com
16. Nelson R W, Couto C G. Medicina Interna de Pequeños Animales. 2ª Ed. Buenos Aires, Ed. Intermédica, 1490 p.
17. Otto G, Hazzell S H, Fox J G, Howlett C R, Murphy J C, O´rourke J L, Lee A. (1994) Animal and Public Health Implications of Gastric

Colonization of Cats by *Helicobacter*-Like Organisms. J clin microbiol 32:1043-1049

18. Peyrol S, Lecoindre P, Berger I, Deleforge J, Chevallier M. (1998) Differential pathogenic effect of two *Helicobacter*-like organisms in dog gastric mucosa. J. Submicrosc. Cytol Path; 30:425-433
19. Simpson K, Burrows C. (1999) Gastric *Helicobacter* species infection in dogs and cats. Comp Anim Pract; 21:427-435
20. Simpson K W, McDonough P L, Strauss-Ayali D, Chang Y-F, Harpending P, Valentine B A. (1999) *Helicobacter felis* infection in dogs: Effect on Gastric Structure and Function. Vet. Pathol 36:237-248
21. Simpson K W, Strauss-Ayali D, McDonough P L, Chang Y-F, Valentine B A. (1999) Gastric Function in Dogs With Naturally Acquired Gastric *Helicobacter* spp. Infection. J Vet Intern Med 13:507-515
22. Strauss-Ayali D, Simpson K W, Schein A H, McDonough P L, Jacobson R H, Valentine B A, Peacock J. (1999) Serological Discrimination of Dogs Infected with Gastric *Helicobacter* spp. And Uninfected Dogs. Journal of Clinical Microbiology 37:1280-1287
23. Tamms, T R. Small Animal Endoscopy. 2^a ed. Missouri, Ed. Mosby, 497p.
24. Yamasaki K, Suematsu H, Tadashi T. (1998) Comparison of gastric lesions in dogs and cats with and without gastric spiral organisms. JAVMA 212:529-533



Cuadro I. HOSPEDEROS Y PATOGENICIDAD DE LAS ESPECIES DE HELICOBACTER (9)

Especies de Helicobacter zoonotico	Hospedero	Infiltrados gastrointestinales Y patología gástrica	Potencial
<i>Helicobacter pylori I y II</i>	Personas, cerdos y gatos	Infiltrados linfocíticos, neutrofilicos y eosinofilicos, ulceración y carcinoma gástrico en humanos	Posible
<i>H. felis</i>	Perros, gatos y personas	Linfoplasmodios, neutrofilicos, eosinofilicos, nódulos linfoides	Desconocido
<i>H. helimannii</i>	Personas, gatos, perros, cheetas, cerdos, primates no humanos	Neutrofilicos eosinofilicos, linfoplasmodios	Posible
<i>H. canis</i>	Perros	Necrosis hepática	Desconocido
<i>H. bizzozeronii</i>	Perros	Desconocido	Desconocido

Cuadro II- PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO

Perros	
<ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilina • Metronidazol • Famotidina 	20 mg/kg oral c/12 hs por 14 días 20 mg/kg oral c/12 hs por 14 días 0,5 mg/kg oral c/12 hs por 14 días
Gatos infectados por H. helimannii	(protocolo CMRB)
<ul style="list-style-type: none"> • Claritromicina • Metronidazol • Ranitidina • Sales de bismuto 	30 mg/kg oral c/12 hs por 4 días 30 mg/kg oral c/12 hs por 4 días 10 mg/kg oral c/12 hs por 4 días 20 mg/kg oral c/12 hs por 4 días
Gatos infectados por H. helimannii	(protocolo ATRB)
<ul style="list-style-type: none"> • Azitromicina • Tinidazol • Ranitidina • Sales de bismuto 	30 mg/kg oral c/24 hs por 4 días 100 mg/kg oral c/24 hs por 4 días 20 mg/kg oral c/24 hs por 4 días 40 mg/kg oral c/24 hs por 4 días