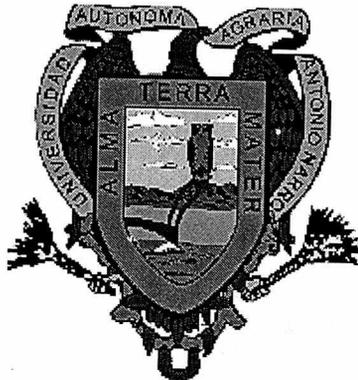


00639

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
"ANTONIO NARRO"**

UNIDAD LAGUNA

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



**IMPORTANCIA DEL GENERO HELICOBACTER EN LA SALUD
PUBLICA**

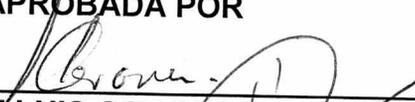
POR

FERNANDO ANTONIO CARRERA DE LA TORRE

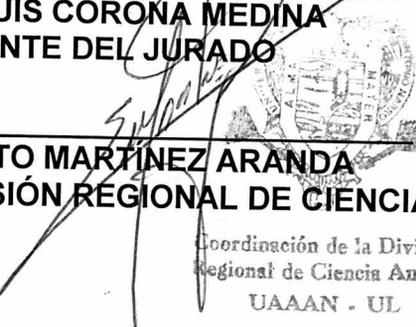
**MONOGRAFÍA QUE SOMETE A LA CONSIDERACIÓN DEL H. JURADO
EXAMINADOR COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

APROBADA POR



**MC. JOSÉ LUIS CORONA MEDINA
PRESIDENTE DEL JURADO**



**M.V.Z. ERNESTO MARTÍNEZ ARANDA
COORDINADOR DE LA DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL**

TORREÓN COAHUILA, MÉXICO


Coordinación de la División
Regional de Ciencia Animal **ABRIL DE 2005**
UAAAN - UL

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO
UNIDAD LAGUNA**

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL

**IMPORTANCIA DEL GENERO HELICOBACTER EN LA
SALUD PUBLICA**

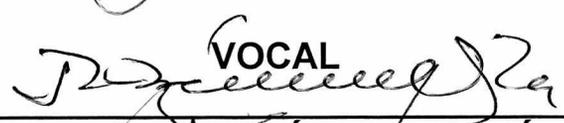
**MONOGRAFÍA QUE SOMETE A LA CONSIDERACIÓN DEL
H. JURADO EXAMINADOR COMO REQUISITO PARCIAL
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

PRESIDENTE DEL JURADO



MC. JOSE LUIS CORONA MEDINA

VOCAL


DR. RAFAEL RODRÍGUEZ MARTÍNEZ

VOCAL


M.C. GERARDO ARELLANO RODRÍGUEZ

VOCAL


M.C. HORTENSIA CEPEDA ELIZALDE

TORREÓN COAHUILA, MÉXICO

ABRIL DE 2005

Dedicatorias

A mis padres: Antonio Carrera Hdez y Maria De la torre Ríos:

Por su apoyo y comprensión que todo el tiempo me brindaron, por ese gran esfuerzo que hicieron para que yo lograra esto, sobre todo por el sacrificio que tuvieron que hacer para convertirme en lo que soy, así como por su cariño y por sus buenos consejos. Por darme siempre lo mejor y enseñarme a ser una persona de bien. A mí padre en especial por todo lo que ha hecho por mí y que siempre será mi ejemplo.

Gracias por todo.

A mis hermanos: Beatriz, Tania, Iván y Eloisa:

Por su apoyo y por soportar las carencias y molestias que les di.

A el rancho:

Por ser el motor de mi vida por el cual decidí estudiar esta carrera, por ser mi consejero y mi confidente. Por que siempre encontré una solución a mis problemas en el, por darme la fuerza y el valor para lograr esto, pues siempre lo hice solo pensando en el y por el. A su tierra que siempre me a vestido y alimentado. Y que siempre a llenado mi vida de alegría y libertad. A su gente que también forman parte de mi vida.

A Anabel:

Por impulsarme a seguir adelante, por su tiempo y su confianza, por haberle dado un giro completo a mí vida y llenarla de amor. Por estar con migo en las buenas y en las malas, gracias.

Te Amo.

Agradecimientos

A mis asesores:

*Mc. José Luis Corona
Medina*

Dr. Rafael Rodríguez M.

*Por su ayuda en la realización de
este trabajo, así como por su tiempo,
confianza y dedicación.*

*A la MVZ Hortensia
Cepeda E.*

*Por sus atenciones y confianza. Y
por haber aceptado participar en
este trabajo.*

Al Dr. Jesús H. Del Río.

*Por haberme enseñado herramientas
que me han servido de gran ayuda a
lo largo de mi carrera.*

*A mi Alma Terra Mater.
UAAAN-UL*

*Por haberme acogido en sus
instalaciones durante tanto tiempo
y por formar parte de ella.*

Índice

Prologo-----	4
1. Introducción -----	4
2. <i>Helicobacter</i> -----	6
2.1 Primeros aislamientos de <i>Helicobacter</i> gástricos -----	12
2.2 Primera descripción de <i>Helicobacter</i> spp enterohepáticos -----	13
3. <i>Helicobacter pylori</i> -----	14
3.1 Características -----	14
3.2 Epidemiología -----	15
3.3 Transmisión y adhesión al hospedero -----	16
3.4 Respuesta inmunológica -----	18
3.5 Patología -----	20
3.6 Diagnóstico -----	23
3.7 Métodos de detección-----	24
3.7.1 Métodos de detección directos - agresivos -----	25
3.7.2 Métodos de detección directos - no agresivos -----	26
3.7.3 Métodos de detección indirectos - no agresivos-----	26
3.7.4 Métodos de detección indirectos - agresivos-----	27
3.8 Incubación -----	27
3.9 Prevención o tratamiento-----	28
4. <i>Helicobacter heilamni</i> -----	30
4.1 Características -----	31
4.2 Epidemiología -----	31
4.3 Patología -----	32
4.4 Tratamiento -----	33
5. <i>Helicobacter felis</i> -----	33
5.1 Patología -----	34
5.2 Respuesta inmunológica -----	34
5.3 Diagnóstico -----	34
5.4 Tratamiento -----	35
6. <i>Helicobacter hepaticus</i> y <i>Helicobacter bilis</i> -----	35
6.1 Características -----	35
6.2 Patología -----	35
6.3 Diagnóstico -----	37
7. <i>Helicobacter cinaedi</i> y <i>Helicobacter fennelliae</i> -----	38

7.1 Patología -----	39
7.2 Potencial Zoonótico -----	39
8. <i>Helicobacter wesmeadii</i> -----	39
9. <i>Helicobacter canadensis</i> -----	40
10. <i>Helicobacter pollorum</i> -----	41
10.1 Potencial zoonótico -----	41
11 <i>Helicobacter canis</i> -----	41
11.1 Potencial zoonótico -----	42
12 <i>Helicobacter marmotae</i> -----	42
13 <i>Helicobacter winghamensis</i> -----	42
14 <i>Helicobacter rappini</i> -----	43
15. Conclusión -----	43
16. Glosario -----	44
17. Referencias -----	46

Índice de cuadros y figuras

Cuadro 1. Características diferenciales de los <i>Helicobacter</i> entéricos	9
Cuadro 2. <i>Helicobacter</i> aislados de humanos.	11
Figura 1. Crecimiento de <i>H. pylori</i> en agar plata.	28
Figura 2. Biopsia gástrica de un perro infectado con <i>H. felis</i> .	34
Figura 3. Imagen de <i>H. hepaticus</i> .	36
Figura 4. Imagen de <i>H. rappini</i> .	43

Prologo

Las enfermedades gástricas han sido uno de los principales problemas de salud en animales y en humanos. Durante el paso de los años a estas enfermedades se les han dado diferentes causas, agentes etiológicos y tratamientos. Se sabe que uno de los principales problemas gástricos en medicina humana y animal es la gastritis, enfermedad extendida por todo el mundo, siendo además un factor predisponente en úlceras y cáncer gástrico.

Durante muchos años a la gastritis se le han asignado diferentes agentes etiológicos y se le ha dado tratamiento con diferentes tipos de medicamentos y cirugías.

El descubrimiento de las bacterias del genero *Helicobacter*, como principal causante de gastritis y úlceras gástricas ha despertado el interés para la elaboración de este trabajo, en el cual se recava información actualizada con el fin de dar a conocer los avances e investigaciones que se han realizado con respecto a estas bacterias, ayudando a poner en conocimiento los problemas de salud que producen las bacterias de este genero siendo de importancia clínica tanto humana como animal.

1. Introducción

Las infecciones crónicas estomacales causadas por bacterias del género *Helicobacter*, aumentan el riesgo para el desarrollo de enfermedades gastroduodenales (Trebesius *et al* 2001). La importancia clínica de las especies de *Helicobacter* como patógenos sistémicos gastrointestinales en humanos se ha incrementado desde la década de los 1980. La especie de este género, *Helicobacter pylori*, causa gastritis crónica y úlceras pépticas en humanos, y esta relacionada con el desarrollo del adenocarcinoma gástrico y el linfoma asociado a la mucosa gástrica (MALT) (Trivett-Moore *et al* 1997).

Organismos curvados y en forma de espiral que causan inflamación de la mucosa gastrointestinal de humanos y de animales han sido descritos regularmente. Lockard y Boler describieron en perros tres tipos de organismos en

forma de espiral. Doenges *et al.*, describió dos tipos de microorganismos en la mucosa gástrica del humano (Andersen *et al* 1999), y también han sido aislados de la mucosa gástrica de primates, hurones, guepardos y cerdos (Norris *et al* 1999; Simpson *et al* 1999; Strauss-Ayali *et al* 1999).

En los países en vías de desarrollo, del 70 al 90% de la población están infectados con *H. pylori*; casi todos adquieren la infección antes de los 10 años de edad (Dunn *et al* 1999). La infección gástrica por *Helicobacter*, produce un aumento de linfocitos en la mucosa inflamada que contiene una menor población de granulocitos neutrofílicos. Aún se desconoce la función de los neutrófilos en la respuesta inmune local en la infección gástrica por *Helicobacter* (Ismail *et al* 2003).

En los países desarrollados, la prevalencia de la infección es menor, oscilando entre un 25 y un 50% (Dunn *et al* 1999). El cáncer gástrico es la principal neoplasia del mundo y la segunda más destructiva (Gowsala *et al* 2001). Se sabe que todos los perros y gatos adultos sanos poseen *Helicobacter* en su mucosa gástrica. Tres especies han sido aisladas de estos animales: *H. felis*, *H. bizzoeronii* y *H. salomonis* (Jalava *et al* 1998). Además del estómago de los perros se han encontrado otras especies de *Helicobacter* como *Helicobacter bilis* y *Flexispira rappini*, que han sido identificados en base a la secuencia de la hibridación de 16s rRNA, del DNA y a la apariencia en el microscopio electrónico (Strauss-Ayali *et al* 1999). Otras especies de *Helicobacter* han sido aislados del contenido intestinal de humanos y animales que no presentaban signos de enfermedad, tal es el caso de *H. pollorum*, *H. muridarum* y *H. pametensis* (Melito *et al* 2001).

Durante el paso de los años, las infecciones por *Helicobacter* han sido asociadas a ciertas enfermedades del hígado en algunas especies de animales: en el perro *H. canis*, en aves *H. pullorum*, en ratones *H. hepaticus* y *H. bilis* (Nilsson *et al* 2000). Recientemente, se aislaron *Helicobacter sp.* ureasa negativos que inducen a una tiflocolitis proliferativa en ratones en estudios experimentales, pudiendo causar enfermedades inflamatorias intestinales y hepatitis en ratones (Shomer *et al* 2001).

2. *Helicobacter*

A finales del siglo XIX Bizzozero describió la presencia de bacterias espirales en el estómago de perros y gatos, sin embargo, no adquirió verdadera importancia hasta que en 1982, en Australia se aisló, *H. pylori*, en Australia (Dunn *et al* 1997; Trieber *et al* 2002), a partir de muestras de mucosa gástrica de pacientes con úlcera y gastritis. Desde 1989 se le clasifica a la especie en un nuevo género; *Helicobacter*, el cual consta de 24 especies formalmente reconocidas, de las cuales 7 han sido asociadas con enfermedades humanas (Dunn *et al* 1997; Fox (a) 2002; Peña *et al* 2002). El reservorio natural de especies *Helicobacter* y *Campylobacter* es el tracto intestinal de los animales. Estas bacterias adquieren una motilidad especializada que las lleva a habitar el *mucus* intestinal. A pesar de la presencia de un nicho ecológico similar en humanos, estas bacterias raramente aparecen en el tracto intestinal humano (Trivett-Moore *et al* 1997).

En los primeros estudios realizados a esta bacteria, se pensó que podía ser una nueva especie dentro del género *Campylobacter* por su aspecto en la tinción de Gram y su requerimiento microaerófilico, aunque presentaba ciertas características atípicas. Sin embargo, los estudios genómicos modernos, especialmente el análisis de secuencias del ácido ribonucleico ribosomal 16S (ARNr), permitieron demostrar que *Campylobacter* y *Helicobacter* eran dos géneros diferentes (Dunn *et al* 1997).

Desde su cultivo en 1983, ha recibido diferentes denominaciones hasta adquirir el nombre definitivo, como son:

CLO (*Campylobacter* Like Organism).

GCLO (Gastric *Campylobacter* Like Organism).

Campylobacter pyloridis.

Campylobacter pyloric.

Campylobacter pylori.

Helicobacter pylori: (1989) especie de un nuevo género.

Helicobacter (Carmona *et al* 1997; Dunn *et al* 1997).

Varias características separan a *H. pylori* del género *Campylobacter*, en particular el penacho de flagelos polares en un extremo (cuatro o seis flagelos) y la producción de ureasa. *Helicobacter* y *Campylobacter* pertenecen a un grupo distinto de bacterias (superfamilia VI de ARNr) que está relacionada lejanamente con otras eubacterias. Las especies del género *Helicobacter* se han dividido en las que viven en el estómago y las que viven en el intestino tanto del hombre como de animales (Dunn *et al* 1997). El género *Helicobacter* es un grupo de organismos Gram negativos, microaerofilicos, en forma de espiral que colonizan una gran variedad de mamíferos y en algunos casos son responsables de enfermedades clínicas significantes (Gerhard *et al* 2002).

Los helicobacter han sido asociados con hepatitis, carcinomas hepatocelulares y la enfermedad inflamatoria intestinal (Maggio-Price *et al* 2002). Se aislaron especies del género *Helicobacter* de varios animales, como el guepardo (*Acinonyx jubatus*) *H. acinonychis* antes *Helicobacter acinonyx*; del hurón (*Mustela furo*) *H. mustelae*, de monos *H. nemestrinae*, y de roedores *H. muridarum*. Tres especies aisladas de gatos y perros (*H. felis*, *H. Bizzozeronii* y *H. salomonis*; anteriormente llamado *Flexispira rappini* también llamado *H. rappini* aislado originalmente de abortos de ovinos y subsecuentemente de humanos con gastroenteritis) (Hirono *et al* 2004; Jalava *et al* 1998). Recientemente un nuevo *Helicobacter sp.* ha sido aislado del algodoncillo de los monos *Tamarins* con colitis y del tejido del colon inflamado (Fox *et al* 2001; Saunders *et al* 1999). Otros *Helicobacter* de interés clínico son *H. cinaedi*, *H. fennelliae*, *H. canis* y *H. pullorum*, los cuales han sido aislados de sangre o heces fecales de humanos quienes presentan síntomas de fiebre o gastroenteritis. Por medio de pruebas químicas y el análisis de los ácidos grasos, se puede proveer una forma de identificación presuntiva de las especies de *Helicobacter* (Trivett-Moore *et al* 1997).

De los *Helicobacter* gástricos, *H. pylori* es el más importante. Otros dos *Helicobacter* gástricos, *H. heilmannii* y *H. felis*, se han asociados con

enfermedades gástricas en humanos. Otros *Helicobacter* colonizan el tracto intestinal de los animales, muchos de los cuales también colonizan el de los humanos (cuadro 1). Estos *Helicobacter* colonizan naturalmente las criptas intestinales y están asociados con diarrea, pueden causar bacteriemia y enfermedades sistémicas incluyendo la colonización del tracto biliar y la inducción de colecistitis y hepatitis (y en algunos casos cáncer hepático).

Cuadro 1. Características diferenciales de especies de *Helicobacter* no gástricos

Susceptibilidad a												
Especie	producción de Catalasa	Reducción de Nitratos	Hidrólisis de Fosfatasa Alcalina	Ureasa	Hidrólisis del Acetato de Indoxol	Crecimiento a 42° C	Crecimiento al 1% de Glicina	Ácido nalidixico	Cefalotin	Fibras periplasmicas	No. De flagelos	Distribución de los flagelos
<i>H. canadensis</i>	+	+	-	-	+	+	+	R	R	-	2	bipolar
<i>H. rodentum</i>	+	+	-	-	-	+	+	R	R	-	2	bipolar
<i>H. pollorum</i>	+	+	-	-	-	+	ND	R	S	-	1	monopolar
<i>H. fennelliae</i>	+	-	+	-	+	-	+	S	S	-	2	bipolar
<i>H. trogontum</i>	+	+	-	+	ND	+	ND	R	R	+	5-7	bipolar
<i>H. moridarum</i>	+	-	+	+	+	-	-	R	R	+	10-14	bipolar
<i>H. hepaticus</i>	+	+	ND	+	+	-	+	R	R	-	2	bipolar
<i>H. canis</i>	-	-	+	-	+	+	ND	S	I	-	2	bipolar
<i>H. bilis</i>	+	+	ND	+	-	+	+	R	R	+	3-14	bipolar
<i>H. rappini</i>	+	-	-	+	ND	+	-	R	R	+	10-20	bipolar
<i>H. cinaedi</i>	+	+	-	-	-	-	+	S	I	-	1-2	bipolar

<i>H. westmeadii</i>	+	+	+	-	ND	-	ND	+	-	-	1	bipolar
<i>H. pametensis</i>	+	+	+	-	-	+	+	S	S	-	2	bipolar
<i>H. winghamensis</i>	-	-	-	-	+	-	ND	S	S	-	1-2	bipolar
<i>H. mesocricatarum</i>	+	+	+	-	ND	ND	-	S	R	-	2	bipolar
<i>H. aurati</i>	+	-	-	+	+	+	-	S	R	+	7-10	bipolar
<i>H. typhia-nius</i>	+	+/-	-	-	-	+	+	S	R	-	1	bipolar
<i>H. cholecystus</i>	+	+	-	-	-	+	+	I	R	-	2	bipolar
<i>H. trogonum</i>	+	+	-	+	ND	+	ND	R	R	+	5-7	bipolar
+, Reacción positiva. -, reacción negativa. S, susceptible. R, resistente. I, intermedio. ND, no determinado.												

(Fox *et al* 2002)

Ocho de estos *Helicobacter* enterohepáticos (*H. canis*, *H. pullorum*, *H. cinaedi*, *H. fennelliae*, *H. canadensis*, *H. winghamensis*, *H. westmeadi*, *H. rappini*) han sido aislados de humanos con signos de diarrea y bacteremia (cuadro 2).

Algunas especies de *Helicobacter* pueden tener también potencial zoonótico. *H. heilmannii* y *H. felis* son asociados con gastritis en algunos animales, incluyendo el humano. *H. pullorum* ha sido aislado de pollos y humanos, *H. canis* de perros, gatos y humanos. *H. cinaedi* de humanos, primates, perros y hámsters (*Cricetus cricetus*); *H. rappini* de perros, gatos, ratones, humanos y primates (Fox (a) et al 2002).

CUADRO 2. *Helicobacters* aislados de humanos.

<i>Helicobacter</i> aislados en humanos (hasta el 2001)			
Especie	Otros hospederos	Localización	Otros sitios
<i>H. rappini</i> *	Oveja, perro, ratón	Intestino	Sangre (humanos), hígado (ovejas), estómago (perros).
<i>H. canis</i> *	Perro, gato	Intestino	Sangre (humanos), estómago (perros).
<i>H. cinaedi</i> *	Hámster, mono <i>Rhesus</i> , perro	Intestino	Sangre e hígado.
<i>H. fennelliae</i>	Perro, macaco	Intestino	Sangre
<i>H. pullorum</i> *	Pollo	Intestino	Hígado
<i>H. canadensis</i>	NR**	Intestino	NR
<i>H. westmeadii</i>	NR	NR	Sangre
<i>H. winghamensis</i>	NR	Intestino	NR
<i>H. heilmannii</i> *	Perro, gato, monos, guepardos, cerdos	Estómago	NR
<i>H. felis</i> *	Perros, gatos, guepardos	Estómago	NR
* Según resultados de algunas investigaciones sugieren potencial zoonótico NR, no encontrado			

(Fox et al 2002)

2.1 Primeras aislaciones de *Helicobacter* gástricos

Los microorganismos gástricos en forma de espiral han sido identificados en animales y humanos por más de un siglo. Rappini en 1881 y Bizzozero en 1893, son los que describieron la primera observación de bacterias en forma de espiral en el tracto gástrico de animales.

En 1896 Salomón, reporto organismos en forma de espiral en el estómago de perros, gatos y rata café, pero ninguno en humanos, primates, bovinos, cerdos, ratones o cuervos. Por lo tanto, muchos de los *Helicobacter* observados en el estómago de animales han sido clasificados basándose en un criterio morfológico. Lockard y Boler reportaron tres formas morfológicas de estos organismos, por medio del análisis del 16S.

El *H. rappini* es una bacteria con fibras periplasmáticas. Bryner *et al*, aislaron un organismo similar de un feto abortado de ovino y clasificaron al organismo como *Flexispira rappini*, el cual después se demostró que es un *Helicobacter*, *H. rappini*, que experimentalmente produce abortos en cerdos de guinea (cuyos) y ovejas, también se ha encontrado hepatitis en los fetos abortados. Esta bacteria también ha sido aislada del intestino de una gran variedad de animales y del humano.

Helicobacter felis que también presenta fibras periplasmáticas, las cuales están distribuidas en todo el organismo y pueden aparecer solas o en grupos de dos, tres o cuatro. Esta bacteria mide aproximadamente $0.4 \times 5-10 \mu\text{m}$, y ha sido aislada del estómago de gatos, perros y humanos.

Otro organismo comúnmente encontrado en el estómago de animales como, perros gatos, primates, guepardos, cerdos y ocasionalmente de humanos es *Helicobacter heilmannii*. Esta bacteria tiene forma de espiral y no tiene fibras periplasmáticas. Este organismo ha tenido varios nombres *Gastrospirillum hominis*, *H. heilmannii* y el más reciente *H. bizzozeronii*. Esta bacteria mide $0.3 \times 5 \times 10 \mu\text{m}$ y posee de 10 a 20 flagelos y todos se encuentran al final de la célula. *Helicobacter* spp, ha sido aislado del estómago de hurones, primates, guepardos, delfines, ballenas y mink (Fox (a) *et al* 2002).

2.2 Primera descripción de *Helicobacter* spp enterohepáticos

Se han encontrado bacterias en forma de espiral móviles habitando el moco de la cripta intestinal. El primero de estos organismos microaeróbicos en forma de espiral es el *Campylobacter jejuni*. Se reconoce que en las criptas intestinales de una gran variedad de animales, incluso de humanos, existen muchos miembros del género *Helicobacter*. En los primeros estudios de la flora del intestino grueso, según Davis *et al* y usando el microscopio electrónico, se pueden distinguir las especies de *Helicobacter*. La forma mas reconocible es la fusiforme o espiral y rodeadas por fibras periplásmaticas, la cual incluye a *H. bilis* y *H. troglontum* (Fox (a) *et al* 2002).

Otras bacterias semejantes a *Campylobacter*, pero más grandes y con flagelos bipolares, son más representativos en los humanos y en algunos ratones, por ejemplo; *H. hepaticus*, *H. typhloclonus*, u otros con un solo flagelo, ejemplo; *H. hepaticus* y *H. bilis* que forman colonias persistentes en el hospedero, las cuales han sido ligadas a enfermedades intestinales y hepáticas crónicas (Fox (a) *et al* 2002).

Muchos laboratorios pueden tener dificultad al querer aislar los *Helicobacter* entéricos, ya que en condiciones microaeróbicas son de crecimiento lento. Los medios selectivos con antibiótico son usados rutinariamente. *H. cinaedii* y *H. fennelliae* son inhibidos por concentraciones de cefalotin y cetazolin usados frecuentemente como medios selectivos para la aislamiento de bacterias entéricas microaeróbicas (Fox (a) *et al* 2002).

H. cinaedii y *H. fennelliae* pueden crecer sobre condiciones anaeróbicas, pero este crecimiento bajo condiciones anaeróbicas es únicamente en condiciones de laboratorio, donde se tiene controlado la condición ambiental. Para algunos *Helicobacter* enterohepáticos, biopsias fecales e intestinales pueden ser puestas en Glicerol al 20 % como medio de transporte. Aunque altos niveles de H₂ (5-10 %) son requeridos como medios óptimos de aislamiento para algunos *Helicobacter* entéricos. Por otra parte, *H. pollorum* es sensible a la polimixina la cual es usada como medio selectivo en Skirrow para el aislamiento de CLO's, este es usado

para el aislamiento de *H. pollorum* pero no está garantizado. *H. pollorum* es inerte en la mayoría de las pruebas bioquímicas comúnmente usadas para el diagnóstico en los laboratorios (Fox (a) *et al* 2002).

Los *Helicobacter* spp. gástricos requieren un medio ambiente y condiciones especiales para su crecimiento. Estos organismos son termofílicos, crecen a 37°C en agar sangre o chocolate en cinco días aproximadamente. Los microorganismos que no crecen en condiciones anaeróbicas o aeróbicas crecen en condiciones de alta humedad y con condiciones microaeróbicas (5% CO₂, 90% N₂, 5% H₂), exclusivamente *H. felis* y *H. bizzozeronii* aislados de perros y gatos (Fox (a) *et al* 2002).

3. *Helicobacter pylori*

En 1983, Warren y Marshall fueron los primeros que describieron el cultivo de *H. pylori*, y mostraron la relación de *H. pylori* en úlceras pépticas en humanos (Andersen *et al* 1999; Degnan *et al* 2003; Dunn *et al* 1997; Lynch NA 1999; Norris *et al* 1999; Vandamme *et al* 2000), gastritis crónica atrófica y el linfoma y/o carcinoma gástrico (Houghton *et al* 2000; Livingston *et al* 1999; Lynch NA 1999; Nilsson *et al* 2000; Nilsson *et al* 2002; Norris *et al* 1999; Oshima *et al* 2000; Shin *et al* 2002), y el linfoma asociado a la mucosa gástrica (MALT) (Pembroke L 1997; Saunders *et al* 1999; Trebesius *et al* 2001), enfermedades que afectan a millones de humanos en todo el mundo (Livingston *et al* 1999). En los individuos afectados, aproximadamente el 15% de las personas desarrollan úlceras pépticas o adenocarcinoma gástrico (Solnick *et al* 2001; Sung *et al* 2000).

3.1 Características

El *H. pylori* es un bacilo Gram negativo curvado (Coconnier *et al* 1998; Dunn *et al* 1997; Kong *et al* 1996; Mueller *et al* 2003), que se desarrolla de una forma estratégicamente sofisticada colonizando las células epiteliales de la mucosa del *antrum* del estómago y sobrevive a medio ambientes ácidos (Coconnier *et al* 1998). Se ha asociado con diferentes enfermedades digestivas. La implicación de este en la gastritis crónica, su asociación con la úlcera gastroduodenal y su aceptación en 1994 por parte del grupo de estudio del cáncer

perteneciente a la OMS entre los agentes carcinógenos tipo 1, lo ha convertido en uno de los microorganismos de mayor interés en la patología y medicina humana (Dunn *et al* 1997; Fennerty BM 1997; Sung *et al* 2000).

El *H. pylori* posee múltiples flagelos polares que se adhieren al *mucus* del estómago para dañar a las células de la mucosa. Esto lo protege del contacto directo con el ácido hidrociorhídrico secretado dentro del estómago; creando un microambiente donde el balance de la acidez y la alcalinidad (pH) es neutral, acompañado por la ureasa, una enzima poderosa producida por *H. pylori*; la cual convierte la urea elaborada por las células del estómago en dióxido de carbono y amonio. Estos compuestos químicos formados por la acción enzimática de la ureasa, neutralizan la acidez en el *mucus* que rodea a la bacteria, creando una microzona no ácida que protege a la bacteria (Lynch NA 1999).

La temperatura de cultivo del *H. pylori* es de 25° C, es una bacteria oxidasa y catalasa, positivos; ureasa y reducción de nitrato negativos, y ácido nalidixico resistentes (Carmona *et al* 1997).

Las formas cocoides intermedias de *H. pylori* son en forma de C o de U, usando como medio de cultivo para *H. pylori* eritrocitos lisados, el cambio morfológico ocurre 18 horas pos-inoculación, después de 72 horas de cultivo las células esféricas comienzan su actividad ureasa, y obtienen su forma de espiral. La transformación a una forma cocoidal de bacterias tales como *H. pylori*, *Salmonella* y *Vibrio cholerae*, tienen como homólogo a la poli-P kinasa, que se convierte de poli-P y ADP a ATP. La poli-P kinasa puede ser un importante energético que junto con el fósforo, son fuentes esenciales para el metabolismo endógeno de la bacteria. El hierro es un factor de crecimiento esencial para *H. pylori* y la habilidad patógena de invadir tejidos y causar enfermedades esta generalmente relacionada con la capacidad del hierro (Nilsson *et al* 2002).

3.2 Epidemiología

En E.U.A. la incidencia de las infecciones por *H. pylori* en adultos es de 0.5-1.0 % por año. El factor de riesgo para el desarrollo de infecciones por *H. pylori* incluyen: un bajo *status* socioeconómico, sanidad deficiente, falta de agua potable

y falta de higiene. La mayoría de las infecciones parecen ocurrir en los primeros años de vida (Lacy *et al* 2001), y el porcentaje de infección entre hombres y mujeres es similar (Lacy *et al* 2001; Mitchell *et al* 2002).

En Estados Unidos, más de 5`000 000 de personas son diagnosticadas con úlceras anualmente, 1000 000 de personas son hospitalizadas, 40, 000 son sometidas a cirugía y 6, 500 personas mueren por complicaciones relacionadas con las úlceras. Esto sugiere que el 50 % de las personas tienen el patógeno y son asintomáticas esto en ciudades desarrolladas, y en las ciudades poco desarrolladas representa el 90 % (Degnan *et al* 2003).

Se formuló una hipótesis, la cual consistía en que la prevalencia de infecciones por *H. pylori* en humanos es un problema de higiene. También que la transmisión es de los animales al humano, y se dice que el perro y el gato son los principales reservorios para la infección al humano, pero después de investigaciones se concluyó que el gato no es un reservorio para la infección (Norris *et al* 1999). También a través de estudios epidemiológicos se demostró que la transmisión ocurre predominantemente entre familiares, esto en humanos (Wirth *et al* 2004).

3.3 Transmisión y adhesión al hospedero

Las enzimas metabólicas que posee el *H. pylori* pueden ser utilizadas para producir daño en los tejidos y para defenderse de las condiciones adversas del ambiente en el que debe sobrevivir. Pero además, posee otras características que le permiten colonizar la mucosa gástrica del estómago, producir daños en los tejidos o liberarse de los mecanismos de defensa del hospedero (Gerhard *et al* 2002). La forma cocoide contiene hierro y poli-P acumulados, que posiblemente representan una provisión de energía durante la privación de nutrientes, sugiriendo que la forma cocoide de *H. pylori* representa un mecanismo de supervivencia en el estómago del hombre o en la cavidad oral (Nilsson *et al* 2002).

Se han descrito tres rutas de transmisión del *H. pylori*: la primera y menos común es la iatrogénica, en la que tubos, endoscopios o especímenes en contacto con la mucosa gástrica de una persona son introducidos a otra; la transmisión

fecal-oral es quizá la más importante (agua contaminada con heces fecales); y finalmente la transmisión oral-oral que ha sido identificada en el caso de mujeres africanas que premastican el alimento para sus niños (Dunn *et al* 1997; Lacy *et al* 2001; Nilsson *et al* 2000).

La adhesión de *H. pylori* a las células gástricas humanas es llevado a cabo por una agresión eficaz formando una lesión en el microvello de protección y por la fosforilación de la bacteria de la tirosina de proteínas celulares del hospedero (Coconnier *et al* 1998). Los flagelos ayudan a la colonización de la mucosa gástrica por la bacteria. El organismo reside en las células epiteliales gástricas, en las capas de la mucosa y lo que la protege del medio ambiente ácido del estómago (Lacy *et al* 2001). Además la ureasa genera amonio neutralizando el ácido gástrico causando daño en las células epiteliales gástricas (Mcgee *et al* 1999).

Entre las características de virulencia del *H. pylori* se pueden destacar:

1. La estructura espiral. Esta le permite introducirse a través de la capa de moco gástrico actuando de forma similar a un sacacorchos y favoreciendo por lo tanto su acercamiento a las células epiteliales gástricas.

2. La movilidad. Posee de 4 a 6 flagelos polares (según la especie) que le confieren una gran movilidad y le permiten llegar a la mucosa y no ser eliminado por los mecanismos defensivos del hospedero.

3. Las adhesinas. Reconocen de forma específica a los receptores de la mucosa gástrica y se unen a ellos comenzando la colonización bacteriana.

4. La toxina vacuolizante. Produce la formación de grandes vacuolas en las células eucarióticas. Este efecto lo producen más de la mitad de los aislamientos clínicos de *H. pylori* y aquellos que poseen la toxina se han asociado con cuadros más graves de la enfermedad. La toxina está codificada por un gen denominado VacA que esta presente en todos los aislamientos, produzcan o no la toxina, aunque la secuencia del gen parece ser diferente (Gerhard *et al* 2002). La vacuolización de citotoxinas VacA del *H. pylori* interfieren con la activación del factor de crecimiento epidermal y sus caminos de transducción, los cuales son

esenciales para la proliferación y cicatrización de las úlceras gástricas (Pai *et al* 1998).

5. La proteína CagA. Se ha descrito la presencia de una proteína codificada por el gen *cagA* que podría estar implicada en el proceso de activación de la toxina vacuolizante (*cagA* gen asociado a citotoxina). La presencia de esta proteína podría influir en la respuesta inflamatoria y aumentar la secreción de interleucina. El gen *cagA* se encuentra localizado en una región del cromosoma que se conoce como {Isla de Patogenicidad} (PAI).

Gerhard *et al* (2002), han relacionado otros factores con la colonización: la fosfolipasa A o las flagelinas. Los mutantes de *H. pylori* que tienen flagelos no móviles presentan una baja colonización en ratones, lo que sugiere que son esenciales para la colonización .

La actividad de la ureasa es extracitoplasmática y la protección en el estómago ocurre debido a la creación de una nube alrededor de la célula para protegerla del medio ácido (Stingl *et al* 2002). En la patogenicidad de la bacteria, la catalasa es involucrada como un mecanismo de defensa contra los granulocitos polimorfonucleares. También la actividad de la catalasa de *H. pylori* muestra ser aparentemente esencial en la sobre vivencia de *H. pylori* ante los fagocitos (Suzuki *et al* 2002).

Durante la infección, la mayoría de las células de *H. pylori* presentan una actividad de división de la espiral cambiando la forma. Cuando no hay división presentan forma cocoide, esto puede ocurrir por varias condiciones ambientales, tales como la aerobiosis, cambios de temperatura, así como tratamiento con antibióticos. La forma cocoide de *H. pylori* no es cultivable *in vitro*, y se ha reportado que esta forma representa una manifestación morfológica de degeneración celular y muerte celular (Nilsson *et al* 2002).

3.4 Respuesta inmunológica

La presencia de la bacteria *H. pylori* en la mucosa gástrica humana produce una respuesta inmune en el hospedero (Ferrero *et al* 1998). Al atacar la bacteria,

coloniza la mucosa gástrica e induce la respuesta inmune celular y humoral (Houghton *et al* 2000).

En una gastritis, morfológicamente hay una infiltración de linfocitos, macrófagos y neutrófilos (Eaton *et al* 2001; Ferrero *et al* 1998), linfocitos T, células B y plasma celular (Lehmann *et al* 2002), atrofia de las células gástricas parietales, erosión epitelial. Inmunológicamente se eleva la producción de interferón alfa (IFN- α) por un estímulo de los linfocitos. La infiltración de células T en la mucosa gástrica producen citocinas pro-inflamatorias, tales como el factor de necrosis tumoral (TNF α) y el IFN α . La infección por *H. pylori* se caracteriza histológicamente por la presencia de un gran número de células T en la lámina propia. Una considerable cantidad de estos linfocitos son específicos para los antígenos de la bacteria y relacionadas con las linfocinas pro-inflamatorias (Lehmann *et al* 2002). Las infecciones presentan citocinas proinflamatorias (IFN- α , IL-8) en la mucosa gástrica, y es infiltrada con linfocitos proinflamatorios Th-1, neutrófilos y otro tipo de células inflamatorias. La cantidad de IFN- α se eleva en el tejido, y las células Th esplénicas responden a los antígenos de *H. pylori* (Eaton *et al* 2001; Solnick *et al* 2001) secretando altos niveles de IFN- α y niveles indetectables de IL-4. Así, la respuesta inmune humoral controla la gastritis y suprime la colonización de la bacteria mediante las células CD4 y el IFN- α . Es claro el rol de las células T CD4/CD4 en la inducción de la gastritis, la secreción de IFN- α en respuesta a *H. pylori* no es suficiente para inducir a una gastritis (Eaton *et al* 2001).

Las especies reactivas al oxígeno (ROS) juegan un rol esencial en el daño oxidativo de la mucosa gástrica y la gastritis clínica severa. *H. pylori* activa el metabolismo oxidativo de los neutrófilos produciendo daño tisular.

El incremento del daño oxidativo del DNA ha sido implicado en los procesos carcinogénicos. Los neutrófilos son los mejores precursores de oxígeno derivado de los radicales libres, y la gastritis producida por *H. pylori* se caracteriza histológicamente por una infiltración crónica de neutrófilos. *H. pylori* estimula la producción de ROS por los neutrófilos lo cual es relevante en el daño de la

mucosa gástrica. Por lo tanto, histopatológicamente la gastritis que produce el *H. pylori* muestra que es una bacteria no invasiva, sino que las sustancias producidas por *H. pylori* modulan la oxidación producida por los neutrófilos (Shimoyama *et al* 2003).

La interleucina 10 (IL-10) es un péptido responsable de la inflamación, implicado en la respuesta inmune intestinal. La IL-10 esta involucrada en la infección por *H. pylori* produciendo una inflamación local (Bodger *et al* 2001). La inflamación crónica producida por la bacteria produce un aumento en la proliferación celular, lo que en teoría aumenta la probabilidad de eventos mutacionales y promueve la evolución de esta vía carcinógena (Fennerty *et al* 1998).

La infección por *H. pylori* producen la síntesis de anticuerpos (inmunoglobulinas) IgA e IgG en los hospederos. Las infecciones agudas presentan un anti- *H. pylori* que son las IgA y la IgM que se encuentran en el jugo gástrico (Ferrero *et al* 1998). La eliminación inmunológica de *H. pylori* del estómago es nula, así la infección por *H. pylori* se hace crónica, probablemente persistiendo de por vida. Los anticuerpos contra *H. pylori* IgA e IgG son detectados en la mucosa gástrica de pacientes infectados; pero únicamente los pacientes con gastritis crónica tienen anticuerpos IgA (y bajos niveles de IgG) en el jugo gástrico (Berstad *et al* 1999).

3.5 Patología

La infección por *H. pylori* en niños es un factor crítico para la producción del cáncer gástrico. Ya que la tumorigénesis involucra una desregularización en la proliferación y en la apoptosis celular. El índice de apoptosis es alto en pacientes con gastritis producida por *H. pylori*. La apoptosis disminuye al erradicar *H. pylori*, al igual que la gastritis (Jones *et al* 1997; Simpson *et al* 1999).

El sello de la infección por *H. pylori*, es la inflamación crónica del estómago, la cual puede estar acompañada por hipoclorhidria, extendiendo la infección al *corpus*, seguido por el desarrollo de una gastritis crónica atrófica y una metaplasia intestinal, lo que conlleva al cáncer gástrico (Gerhard *et al* 2002). La historia

natural de la infección por *H. pylori* presenta dos fases, determinadas a partir de estudios en voluntarios. En la fase aguda existe una intensa proliferación bacteriana e inflamación gástrica, con un período transitorio de síntomas gastrointestinales inespecíficos en algunas personas; durante este período se desarrolla hipoclorhidria, la cual puede durar meses. La respuesta inmune toma semanas en producirse y la presencia de la bacteria en las heces fecales es máxima.

Después de un período de algunas semanas, se establece una fase crónica, en que la respuesta inflamatoria es reducida a niveles bajos, pasando a un estado estable denominado gastritis superficial crónica difusa. El huésped desarrolla una respuesta inmune que generalmente es inefectiva en la eliminación de *H. pylori*. El pH gástrico normal se restablece. Las personas infectadas se vuelven asintomáticas (si es que han tenido algún síntoma asociado) y esta inflamación crónica asintomática es la consecuencia final en la mayoría de los casos (Harris *et al* 2002).

H. pylori ha sido establecido como un factor etiológico importante para la gastritis crónica y úlceras duodenales; también ha sido asociado con úlceras y cáncer gástrico (Chen *et al* 2002; Coconnier *et al* 1998; Gowsala PS 2001; Grehan *et al* 2004; Livingston *et al* 1999; Moss FS 1997; Nilsson *et al* 2000; Norris *et al* 1999; Roosendaal *et al* 2000; Streutker *et al* 2004; Vanadamme *et al* 2000) y dos gastritis malignas: adenocarcinoma y linfoma asociado al tejido linfoide de la mucosa (MALT) (Mueller *et al* 2003; Oshima *et al* 2000; Pembroke L 1997; Roth *et al* 1999; Streutker *et al* 2004; Trebesius *et al* 2001), y juega un papel esencial en la enfermedad del reflejo gastro-esofageal (Raghunath *et al* 2003), pero únicamente produce una gastritis linfocítica en cerdos (Roosendaal *et al* 2000). La mayoría de los individuos infectados, incluyendo aquellos en edad pediátrica, son asintomáticos (Harris *et al* 2002).

Gastritis. La gastritis crónica es uno de los procesos inflamatorios más frecuentes del ser humano y actualmente *H. pylori* es considerado como el agente causante de esta enfermedad (Gowsala PS 2001; Nilsson *et al* 2000).

Cáncer gástrico. El desarrollo del cáncer gástrico pasa por múltiples procesos desde una gastritis crónica activa, atrofia gástrica, metaplasia intestinal, displasia y finalmente cáncer gástrico (Gerhard *et al* 2002; Sung .2000). *H. pylori* es considerado un factor de riesgo en el desarrollo del cáncer del estómago, con una prevalencia de la infección por *H. pylori* entre el 69 y el 94 % en pacientes con cáncer gástrico, comparado con el 47 al 78 % en el grupo control en un estudio realizado, lo que supone un riesgo relativo de 3.8 % para el desarrollo de cáncer en los pacientes infectados. Esta asociación es extremadamente importante, ya que el cáncer gástrico es la segunda causa de muerte por neoplasias en el ámbito mundial (Harris *et al* 2002).

Úlcera duodenal y gástrica. El síntoma más común de la úlcera péptica es el dolor en el epigastrio, que típicamente ocurre cuando el estómago esta vacío, entre comidas y en horas de la mañana. Esto puede ocurrir a otras horas, durar desde minutos a horas y ser aliviado por alimentación o por antiácidos. Menos comunes son las náuseas, los vómitos y la pérdida de apetito. La hemorragia digestiva puede presentarse como hematemesis o melena, pero un sangrado menor y prolongado es posible que conduzca a debilitamiento y fatiga con anemia. Los síntomas propios de la úlcera duodenal varían con la edad, siendo menos específicos en niños y adolescentes en quienes los síntomas iniciales frecuentemente incluyen rechazo alimentario o vómitos. En algunos, la primera señal de úlcera duodenal es sangrado gastrointestinal alto o dolor abdominal agudo resultante de perforación (Harris *et al* 2002).

En adolescentes con úlcera duodenal, el dolor abdominal puede ser mal localizado, o presentarse en la zona periumbilical y, más raramente, en el cuadrante inferior derecho. El dolor puede ser nocturno o temprano en la mañana, sin ser precipitado ni aliviado por comidas o uso de antiácidos (Harris *et al* 2002). La prevalencia de enfermedad ulcerosa es del 12 al 17 % en los países desarrollados y por lo tanto supone un importante problema clínico. La infección por *H. pylori* está presente en el 95 al 97 % de los pacientes con úlcera duodenal y en el 83 % de pacientes con úlcera gástrica (Dunn *et al* 1997). La erradicación de *H. pylori* se ha convertido básicamente en la terapia más ampliamente adoptada

para curar la úlcera péptica (Melito *et al* 2001; Moayyedi *et al* 2002; Moss FS 1997).

Linfoma gástrico. El estómago normal no contiene folículos linfoides, pero un número variable de folículos linfoides mucosos están presentes en casi todos los pacientes en que la infección por *H. pylori* se asocia a una gastritis crónica activa. La adquisición de tejido gástrico linfoide es causada por la estimulación persistente de antígenos a partir de subproductos de la infección crónica por *H. pylori* (Raghunath *et al* 2003). Después de que el tejido linfoide es estimulado, formando linfoma gástrico (MALT), se produce un daño a nivel genético en algunas células, lo que conduce al desarrollo de linfoma gástrico (Harris *et al* 2002). El paso inicial en el desarrollo del linfoma esta marcado por una infiltración de linfocitos reactivos en el estómago y el comienzo de la respuesta inmune de la mucosa (Mueller *et al* 2003; Nilsson *et al* 2000). Se sugiere que *H. pylori* esta más asociado como precursor en la fase inicial en la génesis del MALT que en las fases posteriores, la densidad de colonias de *H. pylori* disminuye conforme el tumor progresa (Nakamura *et al* 1998).

3.6 Diagnóstico

Es importante considerar el costo de la prueba, determinar si el paciente previamente ha sido tratado contra *H. pylori* y el resultado de los pacientes con medicamentos (antibióticos, bismuto y la bomba protón inhibitoria (PPI)) que pueden influenciar el resultado de la prueba (Lacy *et al* 2001). La infección por *H. pylori* puede ser diagnosticada por pruebas que requieren biopsias por endoscopias de la mucosa gástrica (cultivos, histología, y la prueba de la urea rápida) y de pruebas no invasivas (serología y la prueba de urea sin respiración). *H. pylori* es difícil de cultivar de heces fecales ya que no se pueden cultivar las formas cocoides (Suzuki *et al* 2002).

Seis métodos son los usados rutinariamente para el diagnóstico de infecciones por *H. pylori*. El primer método es de serología mediante la prueba de ELISA, se detectan inmunoglobulinas IgG. El segundo método es la prueba indicador de pH, esta se realiza por medio de una endoscopia, observando la

presencia de ureasa. Esta prueba tiene una sensibilidad de 95-98 %. El uso de antibióticos, bismuto o PPI puede producir resultados falsos negativos. El tercer método es la histología, por medio de una endoscopia las biopsias son hechas de la entrada y región fúndica del estómago. La presencia de una gastritis crónica activa sugiere la infección, en ausencia de la gastritis crónica activa se excluye la infección. Varios colorantes pueden ser usados (Hematoxilina y Eosina, Giemsa, Warthin-Starry) para la identificación de *H. pylori* que tiene una sensibilidad y especificidad de 95 %.

El cuarto método es el cultivo tisular esta es reservada para pacientes que han sido tratados anteriormente contra infecciones por *H. pylori* pero han sido recurrentes. Las muestras son sometidas a cultivo y determinación de resistencia antibiótica que es un proceso muy largo y muy caro. El quinto método es la prueba sin aliento, los pacientes son sometidos a una radioactividad con carbón (C13 o C14), la especificidad y sensibilidad de esta prueba es de 95 % y su costo es moderado. El sexto método es la detección de antígenos, que parece tener un 84-90 % de especificidad y sensibilidad, los antibióticos y los productos del bismuto pueden disminuir su sensibilidad (Lacy *et al* 2001). Recientemente, las enzimas inmunológicas (EIAs) para la detección directa de antígenos de *H. pylori* en heces fecales se han desarrollado (Suzuki *et al* 2002).

El transporte de las muestras se puede realizar de dos formas:

a) Se puede colocar la biopsia en la pared de un tubo estéril que contenga 1ml de solución salina estéril para evitar la desecación de la muestra. Se puede utilizar cuando el tiempo que transcurre desde que se toma la muestra hasta que se siembra es de menos de 4 horas.

b) Se puede colocar la biopsia dentro de un medio de transporte que puede contener un agar semisólido y en este caso la viabilidad se mantiene por períodos de tiempo más prolongados (Mitchell *et al* 2002).

3.7 Métodos de detección

El *Helicobacter pylori*, ha sido identificado en tejido hepático en humanos, por PCR, hibridación y secuencia parcial de DNA (Moss FS 1997). Pueden

detectarse en el laboratorio y lo que permite una identificación correcta de los *Helicobacter* con las siguientes pruebas diferenciales:

Ureasa. Es una enzima capaz de hidrolizar la urea produciendo amonio y como consecuencia se produce una alcalinización del ambiente próximo. Esta característica puede detectarse en el laboratorio mediante el cambio de color (púrpura) que se produce al variar el pH del medio que contiene urea.

Catalasa. Es una enzima capaz de descomponer el agua oxigenada y convertirla en agua liberando oxígeno. Esta liberación de oxígeno se observa visualmente como producción de burbujas.

Oxidasa. Es una enzima capaz de oxidar un determinado sustrato formando un compuesto coloreado (púrpura) en presencia de oxígeno (Gerhard *et al* 2002).

Tinción de Gram. El *H. pylori* se tiñe como las bacterias Gram negativas y se pueden observar en forma de bacilos curvados o espirales cuando se encuentran en la mucosa gástrica, aunque algo más rectos cuando se encuentran en medios de cultivo artificiales. Después de prolongados cultivos en medios sólidos o líquidos, predominan típicamente las formas cocoides (Dunn *et al* 1997).

Tinción con Bromuro de Etilo. Este es capaz de intercalarse entre las bases del ADN de la bacteria y emitir una fluorescencia que permite su observación en un microscopio de fluorescencia.

3.7.1 Métodos de detección Directos - Agresivos

Cultivo. Es necesario para la identificación definitiva de *H. pylori*, y para determinar la sensibilidad a los antimicrobianos utilizados para su erradicación y también para caracterizar o tipificar estas bacterias.

Histología. Ofrece información sobre la densidad de la colonización de *H. pylori*, la gravedad de la gastritis, y la presencia de leucocitos polimorfonucleares, metaplasia y/o atrofia.

Técnicas moleculares. Permiten detectar el ADN de *Helicobacter* de diferentes tipos de muestras. Sirven también para la búsqueda de posibles factores de patogenicidad, la presencia de mutaciones en los genes que codifican

la resistencia a los antimicrobianos y las posibles infecciones mixtas por diferentes cepas de *Helicobacter* en el mismo paciente.

3.7.2 Métodos de detección Directos - No Agresivos

Técnicas moleculares. En jugo gástrico, saliva o heces fecales (en investigación). La mayoría de los estudios indican que el ADN de *Helicobacter* se puede encontrar en la cavidad oral o en las heces fecales, aunque no está bien confirmado y hasta ahora es aventurada su utilización con fines diagnósticos, sin embargo, puede ser útil con fines epidemiológicos.

Antígeno en heces fecales. Es un método en investigación que parece presentar una muy buena sensibilidad y especificidad (Moayyedi *et al* 2002).

La prueba no invasiva para el diagnóstico de *H. pylori* es la endoscopia, en pacientes con dispepsias por medio de la endoscopia se observan las úlceras en un 10-50 % de los casos (McCull *et al* 2002).

3.7.3 Métodos de detección indirectos - No Agresivos

Prueba del aliento con urea (UBT). Se basa en la capacidad de *Helicobacter* de hidrolizar urea gracias a su ureasa. Después de ingerir urea marcada, con carbono 14 o 13 (C14, C13) se puede medir la cantidad de bióxido de carbono (CO₂) marcado liberado, que se producirá cuando el paciente está infectado con *Helicobacter*.

Serología. Se detecta la presencia de anticuerpos contra *Helicobacter* en el suero de los pacientes. Por medio de los métodos de ELISA y los Inmunoblot, que detectan respuesta serológica frente a diferentes antígenos (Moayyedi *et al* 2002). Los niveles de IgG (Inmunoglobulina G) en el suero sanguíneo no indican la presencia de enfermedades gastroduodenales o la densidad de colonización de *H. pylori* (Chen *et al* 2002). Al examen histológico de tejidos infectados revelan una inflamación aguda y crónica de las células de la mucosa, con la bacteria en espiral en la capa del *mucus*. Estas bacterias raramente se encuentran en las *criptas* (Houghton *et al* 2000).

3.7.4 Métodos de detección indirectos - Agresivos

Ureasa rápida. Permite detectar la presencia de la ureasa del *Helicobacter*, directamente de la biopsia en poco tiempo (Moayyedi *et al* 2002).

3.8 Incubación

En cuanto a las condiciones de cultivo, *Helicobacter* es una bacteria exigente y necesita:

1. Una atmósfera adecuada, microaerofílica, con una baja concentración de oxígeno y alta concentración de anhídrido carbónico (5-10 %).
2. Un medio de cultivo rico en nutrientes y que contenga sangre de carnero, caballo, humana o productos derivados de la sangre.
3. Un período de incubación extraordinariamente prolongado (de 7 a 10 días a 35° C) comparado con el resto de las bacterias Gram negativas.
4. Cuando esta bacteria crece en los medios de cultivo se observan como colonias pequeñas, brillantes y transparentes.
5. Se recomienda la utilización de un medio selectivo para evitar la contaminación con otros microorganismos (Fig. 1).
6. *H. pylori* puede conservarse, una vez crecido en un congelador a menos 80° C o en nitrógeno líquido.
7. El transporte de los microorganismos puede realizarse mediante transporte urgente sin atmósfera especial (Gerhard *et al* 2002).

El medio de crecimiento HPSPA por litro incluye: 10 mg de vancomicina, 5 mg de anfotericina B, 10 mg de cefsulodin, 62, 000 IU de polimixina B, 40 mg de trimetoprim, y 20 mg de sulfametoxazol. Tiene una alta selectividad que permite el crecimiento de colonias de *H. pylori*, este medio es efectivo para la aislación de *H. pylori* de bovinos, también puede ser usado para aislar este patógeno de los humanos (Stevenson *et al* 2000).

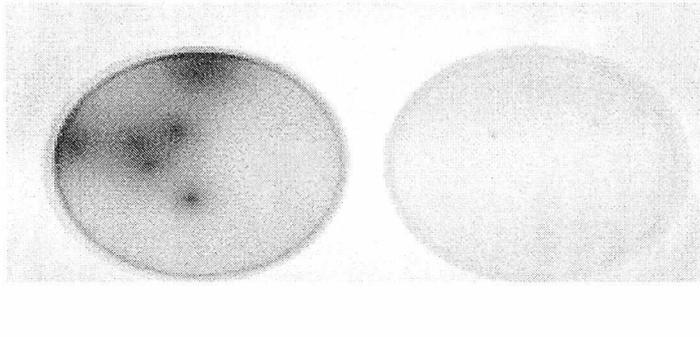


Figura 1 Crecimiento de *H. pylori* en agar plata (Degnan *et al*, 2003)

3.9 Prevención o tratamiento

En Febrero de 1994, el consenso del Instituto Nacional de la Salud (NIH), concluyó que los pacientes ulcerosos con infecciones por *H. pylori* requerían tratamientos con medicamentos antimicrobianos además de los antiulcerosos (Dignan *et al* 2003; Moss *et al* 1997). En el tratamiento para la infección por *H. pylori* se emplea una antibiòticoterapia, que consiste en la combinación de metronidazol, amoxicilina, claritromicina y bismuto o una bomba protón inhibitoria. Pero la antibiòticoterapia falla en un 10 a 15 % de los casos debido al desarrollo de la resistencia al antibiòtico, lo cual complica el tratamiento (Shin *et al* 2002). Otro método es la triple terapia: bismuto, tetraciclina y metronidazol. La terapia cuádruple consiste en una bomba protón inhibitoria, junto con la terapia triple (Trebesius *et al* 2001).

El metronidazol induce a una ataxia cerebelar. Estos casos son asociados con el tratamiento de infecciones crónicas. Recientemente, el metronidazol ha sido usado para el tratamiento de infecciones causadas por *H. pylori* que recurren a úlceras gástricas. Por lo cual, es necesario reconocer las reacciones adversas producidas por el metronidazol tales como signos nerviosos, y discontinuar el tratamiento inmediatamente (Hirono *et al* 2004).

Las evidencias muestran que *H. pylori* produce una atrofia gástrica en presencia de la supresión por un tiempo prolongado de ácido mediante la bomba protón inhibitoria (Raghunath *et al* 2003).

Se ha reportado recientemente que el *Lactobacillus* puede inhibir el crecimiento de *H. pylori in vitro* y exhibe una actividad antagonista en contra de *H. pylori in vivo*. *L. acidophilus* secreta una sustancia antimicrobial activa; el ácido láctico, ejerciendo una actividad en contra de *H. pylori* (Coconnier *et al* 1998).

El jugo gálico (extraído del ajo) ha sido reportado como inhibidor de *Aerobacter*, *Aeromonas*, *Bacillus*, *Citrella*, *Citrobacter*, *Clostridium*, *enterobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Lactobacillus*, *Leuconostoc*, *Micrococcus*, *Mycobacterium*, *Proteus*, *Providencia*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Serratia*, *Shigella*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* y *Vibrio*. El cual podría servir también para el control de algunos *Helicobacter*. El tiosulfato desempeña un papel importante en la actividad antibiótica del ácido gálico. El alicin presenta una actividad antimicrobial al inhibir totalmente la síntesis del RNA y también del DNA, pero la acción principal del alicin es en el RNA (Gowsala PS 2001). Recientes trabajos de laboratorios, usando modelos animales, han mostrado que la inmunización por una recombinación de antígenos nativos de *H. pylori* pueden proteger contra infecciones por *H. pylori* (Roosendaal *et al* 2000).

Una nueva terapia recientemente sugerida por Zhang *et al*, demuestra que la vitamina C inhibe el crecimiento de *H. pylori* tanto *in vivo* como *in vitro* (Lacy *et al* 2001).

En otro estudio se demostró que IgY-Hp (inmunoglobulina Y) preparada de la yema de huevo de gallinas inmunizadas contra *H. pylori* es efectiva en el tratamiento de infecciones por *H. pylori*. Las infecciones por *H. pylori*, se han extendido en humanos y algunas de ellas pueden ser curadas usando terapias antimicrobiales. La IgY-Hp obtenida de gallinas inmunizadas con *H. pylori*, inhiben dramáticamente el desarrollo de *H. pylori in vitro*. La administración oral de IgY ha sido usada para prevenir muchas enfermedades intestinales, tales como las causadas por *E. coli* y el *Rotavirus* humano. También se demostró que la IgY mezclada con formalina tratada con bacterias patogénicas inhiben el crecimiento de *Pseudomonas aeruginosa*, la producción de *Salmonella typhimurium* e inhiben la colonización por *Streptococcus mutans* (Shin *et al* 2002).

4. *Helicobacter heilmanii*

H. heilmanii (*Gastrospirillum hominis*) fue descrito por primera vez en 1987 por Devreker *et al* (Dunn *et al* 1997; Fox (a) *et al* 2002). Por medio de la clonación secuencial del gen 16s rRNA *G. hominis* muestra ser un *Helicobacter*, y el nombre de *H. heilmannii* fue propuesto en honor al histopatólogo German K. Heilmann (Fox (a) *et al* 2002).

Un estudio indica que *H. heilmannii* es más sobresaliente en producir linfomas en el tejido linfoide de la mucosa de pacientes infectados con dicho organismo que con *H. pylori* (Andersen *et al* 1999). Ha sido también implicada como un causante potencial de gastritis en humanos. Las infecciones por *H. heilmannii* son considerablemente menos frecuentes que las provocadas por *H. pylori* (Fawcett *et al* 1999).

Ha sido observado microscópicamente en el estómago de perros, gatos, guepardos, cerdos, ratas salvajes, varias especies de primates y en un pequeño porcentaje en humanos con gastritis (Baele *et al* 2004; Fox (a) *et al* 2002).

Los perros, gatos y cerdos pueden servir de reservorios para *Helicobacter heilmanii* (Baele *et al* 2004; Dunn *et al* 1997; Fox (a) *et al* 2002). Distintamente a infecciones por *H. pylori*, la infección por *H. heilmannii* no se restringe únicamente a humanos. Infecta un amplio rango de animales como: perros, gatos, cerdos y bovinos, con una frecuencia de 80 a 100 %. Esto sugiere que la infección de *H. heilmannii* en humanos es una zoonosis y que los animales sirven de reservorios para la transmisión a humanos (Trebesius *et al* 2001).

Las pruebas estándar utilizadas en las infecciones gástricas, incluyendo la detección de la actividad de la ureasa y las basadas en la detección de anticuerpos pueden no distinguir entre *H. pylori* y *H. heilmannii* debido a que sus enzimas son semejantes. Por lo tanto, esto es una metodología rutinaria no válida para su diferenciación. Así, la diferenciación de *H. pylori* y *H. heilmannii* como causantes de infecciones gástricas está basado principalmente en diferenciación morfológica entre estos organismos (Fawcett *et al* 1999). El primer aislamiento en un medio artificial fue en 1999 por Andersen *et al* (Fox (a) *et al* 2002).

4.1 Características

Es Gram negativo, en forma de espiral, presenta motilidad, con flagelos uni-bipolares y filamentos no periplasmáticos. Ha sido aislado por biopsia del *antro* de la mucosa gástrica de pacientes con gastritis (Andersen *et al* 1999; Dunn *et al* 1997). Morfológicamente, los miembros de este género presentan gran diversidad, presentando formas cocoides no viables o de bastón, bastones curvados, espirales cortos y largos (Fawcett *et al* 1999).

Morfológicamente *H. pylori* tiene forma de bastón corto curvado con solo tres vueltas elípticas. *H. heilmannii* tiene un tamaño mayor y con cuatro o más vueltas (Fawcett *et al* 1999).

Crece en condiciones microaeróbicas de 36 a 41° C en agar plata con suero de caballo desfibrinado, se cultiva de 3 a 7 días, y puede ser subcultivado en condiciones microaeróbicas pero no en condiciones anaeróbicas o en los medios de cultivo de *H. felis* o *H. pylori*. Su crecimiento es en pequeñas colonias translúcidas que recuerdan a las de *H. pylori*. Es positivo a la oxidasa, catalasa, nitrito, nitrato y a la ureasa. Junto con *H. pylori* y *H. felis* producen fosfatasa alcalina arginina y lamidasa. En base a la reacción bioquímica, morfológica ultraestructural y secuencia 16S DNA, *G. hominis* muestra ser un verdadero *Helicobacter* sp. muy similar a *H. felis* y a el *Gastropirillum*, *H. bizzozeronii*, *H. salmonii*, *H. nemestrinae*, *H. acinonychis* pero diferente de *H. pylori* (Andersen *et al* 1999).

El *H. heilmannii* se localiza en la parte superior de las crestas gástricas de los humanos en comparación con *H. pylori* que coloniza la capa mucosa del epitelio (Ierardi *et al* 2001).

4.2 Epidemiología

De 1989 a 1999 se tienen 8 casos reportados de infecciones por *H. heilmannii* con una prevalencia del 0.1% en sujetos sintomáticos por medio de endoscopia, en comparación con el 60.7 % por *H. pylori* (Ierardi *et al* 2001).

La prevalencia de las infecciones causadas por *Helicobacter* en gatos con síntomas gastrointestinales son de 53 a 76 %, en comparación con estudios clínicos que muestran rangos de infección de 42 al 100%. La prevalencia en humanos puede deberse al contacto directo con estos animales o a una pobre higiene por los mismos (Shimoyama *et al* 2003).

4.3 Patología

H. heilmannii tipo 1 es una especie de *Helicobacter* predominante en el estómago de los cerdos y esta asociado con la presencia a lesiones ulcerativas en el esófago (Roosendaal *et al* 2000). Las infecciones gástricas por *Helicobacter heilmannii* están relacionadas con la presencia de gastritis crónica y con el riesgo de desarrollar en bajo grado linfomas en el tejido de la mucosa en humanos. La infección más importante por *H. heilmannii* esta asociada con el desarrollo de linfoma gástrico primario (MALT) en humanos, también en infecciones experimentales en animales (Baele *et al* 2004; Trebesius *et al* 2001).

El estómago de un gato saludable esta comúnmente colonizado por *H. felis* y *H. heilmannii*, estos producen solo una inflamación mínima y probablemente son comensales o tienen una relación simbiótica con el hospedero (Norris *et al* 1999).

Algunos investigadores revelan que las infecciones por *H. heilmannii* en humanos representan una transmisión zoonotica desde gatos, perros y posiblemente cerdos. Estas conclusiones se basan en parte en análisis morfológicos y moleculares. Esto es también una variación considerable en los reportes de los niveles de actividad de la ureasa, reactividad inmunológica por *H. pylori* y la localización de *H. pylori* en comparación con *H. heilmannii* (epitelio del estómago o lumen, crestas gástricas, respectivamente) (Fawcett *et al* 1999).

La baja prevalencia de infecciones histopatológicas por *H. heilmannii* se reflejan en el reducido número de casos publicados hasta ahora (Ierardi *et al* 2001).

4.4 Tratamiento

Es sensible a cefalotin (30mg/d SC) y a más antibióticos, pero a diferencia a *H. pylori* y *H. felis* este es resistente al ácido nalidixico (Andersen *et al* 1999).

La erradicación de *H. heilmannii* por tratamiento con antibióticos resulta en una completa disminución del linfoma MALT, indicando una relación causal entre la infección por *H. heilmannii* y el linfoma MALT (Trebesius *et al* 2001). Está bacteria es susceptible a la amoxicilina, al metronidazol y a la tetraciclina. La erradicación de *H. heilmannii* por medio de terapias antimicrobiales han dado resultado en la resolución de la gastritis y las úlceras pépticas. Las infecciones de *H. heilmannii* son tratadas con bismuto en combinación con metronidazol o amoxicilina (Ierardi *et al* 2001).

5. Helicobacter felis

Lee *et al*, aisló un organismo en forma de espiral de la mucosa de un gato en 1988. La bacteria posee un flagelo bipolar y un cuerpo rodeado por fibras perioplasmáticas (Fig.2). La bacteria es ureasa, catalasa, y oxidasa positiva (Baele *et al* 2004; Fox (a) *et al* 2002).

El *H. felis* es Gram negativo, en forma de espiral originalmente aislado del estómago de gatos y perros (Kong *et al* 1996). En los gatos usados para investigación biomédica ocasionalmente se ha encontrado que alojan *H. pylori*, mientras que *H. felis* ha sido implicado como potencial patógeno humano en algunos casos (Jalava *et al* 1998).

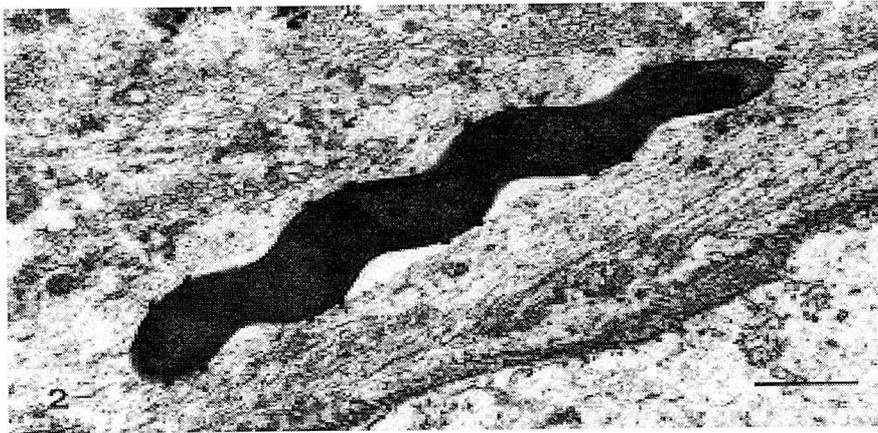


Figura 2. Se observa una biopsia gástrica de un perro infectado con *H. felis*, nótese la forma de espiral y las distintivas fibras peri-plasmáticas de esta bacteria (Baele *et al* 2004)

5.1 Patología

El *H. felis* se ha detectado en pacientes con dispepsia (Peña *et al* 2002). Las células T del hospedero como respuesta iniciada por una infección por *Helicobacter* es el responsable causal para una subsiguiente patología gástrica (Roth *et al* 1999). *H. felis* y *H. pylori*, disminuyen la secreción de células parietales ácidas *in vitro* (Simpson *et al* 1999).

5.2 Respuesta inmunológica

La interleucina – 10 (IL-10) es un potente antiinflamatorio e inmunoregulador de las citocinas. En varios estudios con ratones deficientes en IL-10, desarrollan una inflamación espontánea intestinal, esto indica que la IL-10 es un importante regulador de la respuesta inmune de la mucosa *in vivo*. Estos resultados indican que en ausencia de IL-10 la respuesta inflamatoria e inmunológica por una colonización gástrica por *Helicobacter* en ratones se vuelve rápidamente un proceso patológico (Berg *et al* 1998).

5.3 Diagnóstico

La prueba de PCR es específica y sensitiva en la detección de *H. felis* de la mucosa del estómago de los ratones. Esta prueba es similar a la metodología para la detección de *H. pylori* en humanos (Kong *et al* 1996).

5.4 Tratamiento

Varios resultados muestran que los cultivos de *Lactobacillus* disminuyen dramáticamente la viabilidad de *H. pylori* in vitro independientemente del pH, y de los niveles de ácido láctico, exhibiendo una actividad antagonista protegiendo a los ratones contra infecciones de *H. felis*, e inhiben la actividad de la ureasa del *H. pylori* y del *H. felis* in vitro e in vivo respectivamente (Coconnier *et al* 1998).

6. Helicobacter hepaticus y Helicobacter bilis

Otros miembros del género *Helicobacter* residen en el tracto gastrointestinal, algunos de estos han sido nombrados *Helicobacter* entero hepáticos por su habilidad persistente en colonizar y causar inflamación en el hígado, intestino delgado y colon. En particular *H. hepaticus* y *H. bilis* han sido establecidos como causantes de colitis crónica en ratones (Streutker *et al* 2004).

El *H. hepaticus* fue descubierto en 1992, por el Instituto nacional Frederick de resultados y centro de desarrollo sobre cáncer (NCIFCRDC), aislado de un tumor hepatocelular en ratones de edad avanzada (Nilsson *et al* 2000; Shin *et al* 2002), y que causa hepatitis y neoplasias hepáticas (Shin *et al* 2002; Singh *et al* 2001). *H. hepaticus* y *H. bilis* ha sido aislado de los hígados de ratones con hepatitis (Fox *et al* 2002). In vitro se han aislado *Helicobacter* intestinales como *H. bilis*, *H. pametensis* y *H. trogonum* que son *Helicobacter* intestinales aislados de roedores (Jalava *et al* 1998).

6.1 Características

El *Helicobacter hepaticus* es una bacteria Gram negativo, en forma de espiral, microaeróbico, móvil (Fig. 3). Naturalmente coloniza el intestino delgado y puede causar hepatitis crónica activa o enfermedad inflamatoria del intestino en una gran variedad de ratones inmunocompetentes e inmunodeficientes (Livingston *et al* 1999).

6.2 Patología

El *H. hepaticus*, es un patógeno causante de hepatitis en ratones, las infecciones por *H. hepaticus* han sido asociadas al desarrollo de hepatomas y

carcinomas hepatocelulares. Las infecciones crónicas han sido asociadas a lesiones hepáticas (Fox *et al* 1998; Fox *et al* 2002; Livingston *et al* 1999; Lynch NA 1999; Nilsson *et al* 2000; Shin *et al* 2002; Singh *et al* 2001). Experimentalmente han mostrado inducir tiflocolitis proliferativa en ratones (Shomer *et al* 2001; Streutker *et al* 2004).

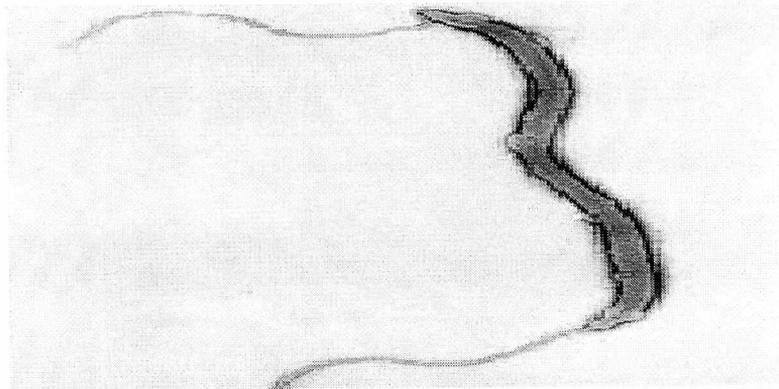


Figura 3. *Helicobacter hepaticus* mediante microscopio electrónico (Livingston *et al* 1999).

En ratones este organismo causa lesiones hepáticas multifocales, con colangitis y vasculitis, además hiperplasia del conducto biliar, hepatomegalia, hiperplasia de células ovas, proliferación hepatocelular, así como hematoma, carcinoma hepatocelular (Fox *et al* 2002), hepatitis y enfermedades inflamatorias intestinales (Saunders *et al* 1999).

Reportes recientes de hepatitis multifocal en perros producida por un *Helicobacter* tolerante al ácido biliar, sugieren que las especies de *Helicobacter* con tropismo hacia el hígado pueden también causar hepatitis en humanos y otros primates (Nilsson *et al* 2000).

La patología hepática e intestinal producida por *H. hepaticus* puede afectar las pruebas de función hepática, por una alteración en la concentración de suero del ácido biliar y elevar los niveles de alanina transferasa en el suero. El prolapso rectal, es una secuela de la enfermedad inflamatoria del intestino (Livingston *et al* 1999). El mecanismo de la carcinogénesis puede ser por el estrés oxidativo asociado a la infección por *H. hepaticus* que da como resultado la producción de

peroxidación de lípidos y la generación de malondialdehído. Este puede reaccionar con la deoxiguanosina en el DNA teniendo como resultado la formación de pirimidopurinona cíclica. Esto puede causar una mutación y causar la carcinogenesis en el hígado (Fox *et al* 2002; Singh *et al* 2001). El *H. bilis* produce enfermedades inflamatorias intestinales y colitis en ratones (Maggio-Price *et al* 2002).

Fox *et al*, publicaron en un estudio un posible rol de *H. hepaticus*, *H. bilis* y otros *Helicobacter* tolerantes al ácido biliar en la colecistitis crónica y enfermedades del hígado (Nilsson *et al* 2000).

6.3 Diagnóstico

Los métodos más usados en el diagnóstico de *H. hepaticus* incluyen examen histopatológico de tejidos de hígado con colorante de plata para visualizar el organismo, cultivos de hígado o heces fecales para recuperar al organismo, y PCR para detectar el DNA específico de *H. hepaticus*.

El examen histopatológico es una prueba relativamente específica, pero requiere eutanasia del animal. Además requiere de personal especializado para la interpretación, para el cultivo es tanto específico como sensible pero presenta severas desventajas: (a) *H. hepaticus* es delicado y requiere de un estricto medio ambiente para su crecimiento, hacer cultivos es relativamente caro. (b) el tracto intestinal es el sitio preferido por *H. hepaticus*, y la contaminación con otras bacterias puede provocar un problema, y (c) el crecimiento de *H. hepaticus* puede requerir de 5 a 7 días.

Las pruebas del PCR son de alta sensibilidad y específicas, y el resultado puede ser obtenido dentro de 24 h después de la colección. Por lo tanto la prueba requiere de una labor intensa así como de equipo especializado y muy costoso. Los datos indican que la prueba de ELISA es altamente sensible para el diagnóstico de *H. hepaticus* (Gowsala *et al* 2001; Livingston *et al* 1997).

7. *Helicobacter cinaedi* y *Helicobacter fennelliae*

Helicobacter cinaedi y *Helicobacter fennelliae* fueron originalmente aislados del algodoncillo rectal de hombres homosexuales a principios de los 80's y fueron primeramente puestos en el género *Campylobacter* que fueron llamados *Campylobacter cinaedi* y *Campylobacter fennelliae*. Especies de *Helicobacter* de crecimiento lento se han aislado de sangre de dos pacientes con HIV en Australia, con fiebre. La morfología de estos aislamientos consisten en *Helicobacter cinaedi* o *Helicobacter fennelliae* (Fox *et al* 2001; Fox *et al* 2002; Fox (a) *et al* 2002).

El *H. cinaedi* esta asociado a un síndrome, que consiste en una bacteremia y fiebre acompañada por leucocitosis y trombocitopenia (Fox *et al* 2001; Fox *et al* 2002; Fox (a) *et al* 2002). También inicialmente asociados con gastroenteritis en hombres homosexuales se aislaron *H. cinaedi* y *H. fennelliae* de formas asintomáticas y bacteremicas en homosexuales positivos o negativos al virus de inmunodeficiencia adquirida (HIV) (Fox (a) *et al* 2002; Trivett-Moore *et al* 1997).

El *H. cinaedi* ha sido aislado de pacientes inmunodeficientes pero también de pacientes con alcoholismo crónico; mujeres, hombres y niños inmunocompetentes (Fox *et al* 1998; Fox (a) *et al* 2002; Peña *et al* 2002; Trieber *et al* 2002; Trivett-Moore *et al* 1997). También, *H. cinaedi* ha sido aislado de la flora normal del intestino de hámster, y se sugiere que ellos sirven de reservorio para la transmisión a humanos. Los perros también han sido propuestos como reservorios ya que ha sido aislado de las heces fecales de los mismos. El *H. cinaedi* en primates jóvenes causa hepatitis multifocal (Fox *et al* 2001). *H. cinaedi* ha sido aislado de bacteriemias en humanos (Weir *et al* 1999) y recientemente del hígado de monos *Rhesus* con hepatitis y de colitis idiopática (Fox *et al* 2002).

Pruebas *in vitro* demuestran que *H. fennelliae* es susceptible a una variedad de antibióticos incluyendo la ciprofloxacina, doxiciclina, gentamicina, rifampicina, y el sulfametoxazol. El cloranfenicol por vía endovenosa también ha sido usado en el tratamiento de pacientes con bacteriemia (Fox (a) *et al* 2002).

7.1 Patología

El contacto oral-anal puede ser una vía de transmisión de *H. cinaedi* por homosexuales, la cual no ha sido explicada satisfactoriamente (Trivett-Moore *et al* 1997).

Los helicobacters enterohepáticos como *H. cinaedi* pueden ser considerados como agentes etiológicos potenciales en enfermedades gastroduodenales en humanos. *H. cinaedi* causa gastroenteritis e infecciones extraintestinales especialmente en pacientes inmunocomprometidos. También la bacteremia de *H. cinaedi* ha sido asociada con celulitis multifocal y artritis monoarticular (Peña *et al* 2002). *H. cinaedi* y *H. fennelliae* pueden causar diarrea y bacteremia (Fox *et al* 2001). *H. cinaedi* y *H. fennelliae* están asociados con proctitis, colitis, en humanos así como en macacos (Saunders *et al* 1999).

En un experimento realizado para conocer la patogénesis de infecciones causadas por *H. cinaedii* y *H. fennelliae*, en *Macaca nemestrina* (macacos), se inoculó por vía oral los organismos. Tanto *H. cinaedii* y *H. fennelliae* causaron bacteriemia, diarrea, y lesiones colónicas focales. Uno de los 5 macacos infectados con *H. fennelliae* también presentó proctitis aguda y *H. cinaedii* produjo una hiperplasia linfoide (Fox (a) *et al* 2002).

7.2 Potencial Zoonótico

También *H. Cinaedii* ha sido aislado de la flora normal intestinal del hámster, y se ha sugerido que el hámster sirve de reservorio para la transmisión a humanos. En un caso reciente de *H. cinaedii* asociado con artritis, el paciente ocasionalmente trabajaba con vacas en un establo. *H. cinaedii* también recientemente a sido aislado del colon y el hígado de un mono *Rhesus* con colitis y hepatitis (Fox (a) *et al* 2002).

8. Helicobacter wesmeadii

En 1997 *H. westmeadii* fue aislado de la sangre de dos pacientes con HIV. *H. westmeadii* es una bacteria Gram negativa, en forma de espiral, mide 0.5 mm de diámetro, y 1.5 a 2.0 μm de longitud. La célula es móvil, de movimiento lento,

unipolar, con una vaina flagelar. Durante la división celular forma otro flagelo polar opuesto, y ocurre la división celular. Las células son anaerobias pero pueden tolerar un ambiente microaerófilico que retarda su crecimiento. La viabilidad es rápidamente perdida en aire. La temperatura de incubación es de 35 a 37° C el crecimiento del cultivo es fino, transluciente, dura cuatro días la incubación. Produce fosfatasa alcalina, C₄ esterasa, C₈ esterasa lipasa, leucinarilamidasa, ácido fosfatasa y naftol As-BI-fosfohidrolasa (Trivett-Moore *et al* 1997). No produce lisin descarboxilasa, ornitín descarboxilasa o arginina descarboxilasa. La oxidasa y la catalasa están presentes, pero hay ausencia de ureasa. Las células pueden reducir el nitrato a nitrito, el hipurato es hidrolizado. El organismo es sensible al cefalotín pero es resistente al ácido nalidixico. Estos han sido aislados de pacientes con HIV positivos (Fox (a) *et al* 2002; Trivett-Moore *et al* 1997). *H. westmeadi* es morfológica y bioquímicamente similar a *H. cinaedi*, pero se puede distinguir por su habilidad en hidrolizar el hipurato y crecer anaeróticamente (Fox (a) *et al* 2002).

La preferencia por una condición de crecimiento anaeróbica parece ser la única característica de *H. westmeadi*. Es sensitivo al oxígeno a diferencia de otras especies de *Helicobacter*, lo que dificulta el cultivo en medios aeróbicos. La habilidad de hidrolizar el hipurato es una de las características bioquímicas más útiles para distinguir a *H. westmeadi* de *H. cinaedi*, *H. fennelliae* y otras especies de *Helicobacter* (Trivett-Moore *et al* 1997).

9. *Helicobacter canadensis*

Numerosos *Helicobacter* aislados de pacientes con diarrea en Canadá fueron recientemente analizados. Los resultados demostraron la presencia de un nuevo *Helicobacter*, al cual se le llamó *H. canadensis* (Fox (a) *et al* 2002).

El *H. canadensis* tiene forma de espiral curvado de 0.3 por 1.5 a 4 µm, puede tener de uno a tres espirales. Es Gram negativo no esporulado, es motil presentando flagelos unipolares o bipolares. Crece en agar sólido, las células son microaeróbicas y no crecen en ambientes aeróbicos o anaerobios. El crecimiento ocurre a 37 y 42° C la bacteria es ureasa, alcalina fosfatasa y α-glutamil

transpeptidasa negativa pero catalasa y oxidasa positiva. El organismo hidroliza el indoxol acetato, y reduce el nitrato a nitrito. Las células son resistentes al ácido nalidixico y al cefalotin. Esta bacteria ha sido aislada de heces de humanos con diarrea (Fox *et al* 2000).

10 *Helicobacter pollorum*

El *H. pollorum* fue aislado de heces y enfermedades del hígado de pollos (Fox *et al* 2000), y de heces de humanos con diarrea (Fox *et al* 2002).

Se aisló por primera vez de un pollo, presentando una hepatitis, también fue aislado de heces de humanos con gastroenteritis. Esta bacteria es ureasa negativa y puede ser distinguida de otros *Helicobacter* por el flagelo que posee en la región posterior. Ligado a *H. hepaticus*, *H. canis* y *H. bilis* (los tres capaces de colonizar el hígado), *H. pollorum* es tolerante a la bilis. El potencial de *H. pollorum* en causar serias enfermedades gastrointestinales es evidente desde su aislamiento de una mujer joven y de un hombre joven, ambos sufrían de diarrea crónica de un mes de duración.

10.1 Potencial zoonótico

Se tiene que los pollos son el mayor reservorio zoonótico de *C. jejuni* a humanos, por lo tanto es probable que los pollos infectados con *H. pollorum* también puedan ser los responsables en la infección a humanos (Fox (a) *et al* 2002).

11 *Helicobacter canis*

El *Helicobacter canis* has sido aislado de heces de perros con diarrea, gatos y humanos, y del hígado de un cachorro con hepatitis (Fox *et al* 2002). *H. canis* también ha sido aislado de bacteriemias en humanos. Esta bacteria puede distinguirse de *H. fennelliae* por tener la habilidad de crecer a 42° C y produce catalasa, y presenta marcada tolerancia a la bilis. Morfológicamente posee flagelos bipolares y son similares a los de *H. cinaedii* y *H. fennelliae*.

11.1 Potencial zoonótico

Algunas bacterias fueron aisladas de heces normales y de heces diarreicas de perros y fueron clasificadas en base al 16S RNAr secuencial, a las cuales se les conoce como *H. canis*. Esta también ha sido aislada de colonias de gatos con diarrea endémica y de gatos clínicamente normales. Lo cual sugiere que los perros y gatos constituyen un reservorio potencial para la transmisión zoonótica a humanos (Fox (a) *et al* 2002).

12 *Helicobacter marmotae*

El *Helicobacter marmotae* sp. es Gram negativo y no esporulado, curvado en forma de espiral, móvil, con flagelos unipolares o bipolares. Para cultivo crecen en agar sólido, su crecimiento es entre los 37 y 42° C. La bacteria es oxidasa, catalasa, ureasa y fosfatasa alcalina positivos; pero negativo a la α -glutamil transpeptidasa. El organismo no es hidrolizado por el acetato de indoxol y no reduce el nitrato a nitrito. Las células son resistentes al ácido nalidixico y al cefalotin. Ha sido aislado de heces fecales de gatos (Fox *et al* 2002).

13 *Helicobacter winghamensis*

De 1997 a 1999 cinco aislamientos de CLOs fueron identificadas de tres pacientes de Canadá los cuales exhibían síntomas de gastroenteritis, incluyendo fiebre, malestar estomacal y diarrea (Fox (a) *et al* 2002).

H. winghamensis es un organismo Gram negativo, curvado en forma de espiral, no esporula formando bacilos. Es de aproximadamente 2 mm de largo, es móvil por uno o dos flagelos bipolares. Crece en agar sólido suplementado con 10 % de sangre de oveja. El organismo crece en atmósferas microaeróbicas a 37° C pero suspende su crecimiento a los 42° C en condiciones anaeróbicas o aeróbicas. Este *Helicobacter* es oxidasa y acetato de indoxol positivo, tolerante 1% a la bilis, y es alcalino fosfatasa, catalasa y ureasa negativo. No reduce el nitrato. Produce síntomas similares de gastroenteritis en humanos, estos incluyen malestar estomacal, vomito, diarrea, calambres y fiebre (Fox (a) *et al* 2002; Melito *et al* 2001).

14 *Helicobacter rappini*

Se aisló *H. rappini* de cueros (cerdos de guinea) infectados, 11 días después de la inoculación se indicó la habilidad de este organismo para causar bacteriemia. *H. rappini* fue recientemente aislado de un niño de nueve años con neumonía (Fig. 4).

El *H. rappini* es susceptible a la eritromicina, clindamicina, clarithromicina, doxiciclina, gentamicina, amikacina, ciprofloxacina y metronidazol. También se le considera resistente a la penicilina G (Fox (a) *et al* 2002).

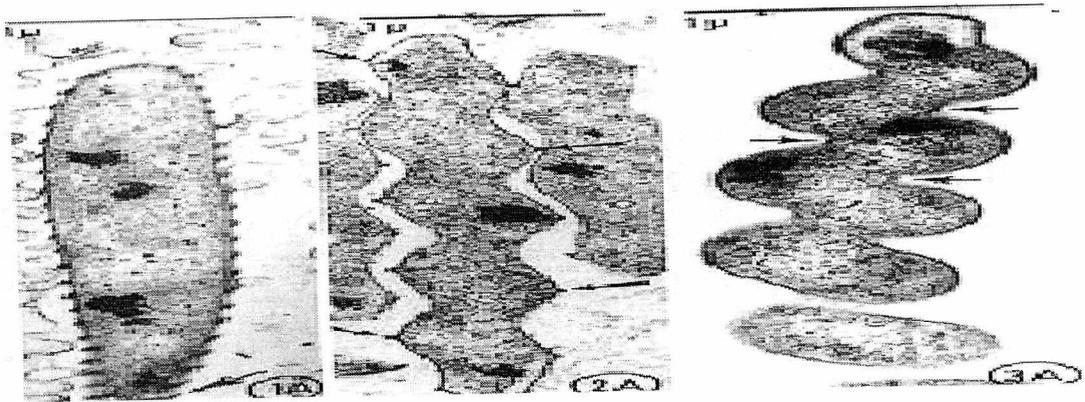


Figura 4 se muestran las características morfológicas de *H. rappini*. 1A bacteria completa y sus características, 2A características de la forma elíptica, 3A forma elíptica (Fox (a) *et al* 2002).

15. Conclusión

En los últimos años, las bacterias del género *Helicobacter* han sido estudiadas exhaustivamente, por su implicación en problemas comunes tanto en la salud humana como en la animal; como son: la gastritis, las úlceras duodenales y linfomas asociados a la mucosa gástrica. Algunos resultados de dichas investigaciones han comprobado que algunas especies de este género son zoonóticas. Tomando esto mayor importancia, por el estrecho contacto con algunos animales.

Durante muchos años en medicina humana, la gastritis se tenía como un problema de alimentación, mas sin embargo, hoy se sabe que intervienen muchos factores el principal es esta bacteria, involucrada en el desarrollo y la complicación

de dicho padecimiento. Lo que conlleva a que los tratamientos usados con anterioridad para la cura de las gastritis no sean eficaces. Aún sabiendo que se está tratando una gastritis y que en ella intervienen varias especies de bacterias, los tratamientos usados hoy día no son muy eficaces, esto muchas veces por no hacer pruebas clínicas para el diagnóstico de dichas bacterias, mediante cultivos y pruebas de resistencia. Además estas especies de bacterias presentan una alta resistencia a ciertos antibióticos. Por ello es necesario establecer las pruebas adecuadas para su diagnóstico y para realizar un tratamiento adecuado.

Se están realizando estudios sobre vacunas contra las bacterias de este género, en base a anticuerpos, toxinas, etc. Hasta la fecha no se tiene un resultado satisfactorio, el cual pueda ser un tratamiento efectivo para erradicar o controlar dichas enfermedades.

Tanto en medicina humana como en medicina animal, es necesario mantenerse informados de los nuevos avances de las investigaciones como de los nuevos tratamientos, ya que estos padecimientos son comunes en ambas ramas de la medicina.

16. Glosario

Adenocarcinoma: Cáncer glandular.

Antrum: Cualquier cavidad casi cerrada, particularmente con paredes óseas.

Apoptosis: Muerte celular programada, con morfología característica y mediada por mecanismos fisiológicos.

Citocinas: Proteínas que median las interacciones celulares y regulan la multiplicación y secreción de las células.

Colecistitis: Inflamación de la vesícula biliar.

Fagocitos: Células cuya principal función es ingerir partículas exógenas, en particular bacterias.

Fagocitosis: Literalmente, ingestión por células.

Hematoma: Carcinoma hepato-celular.

Idiomático: 1 Agnogénico; denota enfermedad de causa desconocida. 2 denota una enfermedad primaria.

Ínterleucinas: Proteínas que actúan como factores de crecimiento y de diferenciación en las células del sistema inmunitario.

Metaplasma: Transformación anormal de un tejido adulto totalmente diferenciado de una clase en un tejido diferenciado de otro tipo.

Microaerófilo: Bacteria aerobia que necesita oxígeno, pero menos de el que esta presente en el aire, y crece mejor en condiciones atmosféricas modificadas.

Necrosis: Muerte celular causada por diferentes factores.

Patogenicidad: Condición de ser patogénico o causar enfermedad.

Péptico: Relativo al estómago, a la digestión gástrica o a la pepsina.

Prevalencia. Número de casos de una enfermedad.

Proctitis: Inflamación de la mucosa del recto.

17. Referencias.

- Andersen, L. P., Boye K, Blom J, Holck S, Norgaard A, Elsborg L. 1999. Characterization of a culturable "*Gastrospirillum hominis*" (*Helicobacter heilmannii*) strain isolated from human gastric mucosa. J Clin Microbiol 37: 1069-1076.
- Baele, M., Van den Bulck K, Decostere A, Vandamme P, Hanninen M L, Ducatelle R., and H. F. 2004. Multiplex pcr assay for differentiation of *Helicobacter felis*, *H. Bizzozeronii*, and *H. Salomonis*. J Clin Microbiol 42: 1115-1122.
- Berg, D. J., Lynch N A, Lynch R G, Lauricella D M. 1998. Rapid development of severe hyperplastic gastritis with gastric epithelial dedifferentiation in *Helicobacter felis*-infected il-10(-/-) mice. Am J Pathol 152: 1377-1386.
- Berstad, A. E., Kilian M, Valnes K N, Brandtzaeg P. 1999. Increased mucosal production of monomeric iga1 but no iga1 protease activity in *Helicobacter pylori* gastritis. Am J Pathol 155: 1097-1104.
- Bodger, K., Bromelow K, Wyatt J I, Heatley R V,. 2001. Interleukin 10 in *Helicobacter pylori* associated gastritis: Immunohistochemical localisation and in vitro effects on cytokine secretion. J Clin Pathol 54: 285-292.
- Carmona, O., 1997, *Microbiología Medica de Divo*, ed. 5ta.: MacGraw-Hill.
- Chen, T. S., Li F Y, Chang F Y, Lee S D. 2002. Immunoglobulin g antibody against *Helicobacter pylori*: Clinical implications of levels found in serum. Clin Diagn Lab Immunol 9: 1044-1048.
- Coconnier, M. H., Lievin V, Hemery E, Servin A L,. 1998. Antagonistic activity against helicobacter infection in vitro and in vivo by the human *Lactobacillus acidophilus* strain lb. Appl Environ Microbiol 64: 4573-4580.
- Degnan, A. J., Sonzogni W C, Standridge J H,. 2003. Development of a plating medium for selection of *helicobacter pylori* from water samples. Appl Environ Microbiol 69: 2914-2918.
- Dunn, B. E., Cohen H, Blaser M J,. 1997. *Helicobacter pylori*. Clin Microbiol Rev 10: 720-741.
- Eaton, K. A., Mefford M, Thevenot T,. 2001. The role of t cell subsets and cytokines in the pathogenesis of *Helicobacter pylori* gastritis in mice. J Immunol 166: 7456-7461.
- Fawcett, P. T., Gibney K M, Vinette K M. 1999. *Helicobacter pylori* can be induced to assume the morphology of *helicobacter heilmannii*. J Clin Microbiol 37: 1045-1048.
- Fennerty, B.M., 1997. Metaplasia Intestinal; Lesión Precursora de Cáncer Gástrico. *Infectologia*, 17(12): p. 478-479.
- Ferrero, R. L., Thiberge M, Huerre M, Labigne A. 1998. Immune responses of specific-pathogen-free mice to chronic *Helicobacter pylori* (strain ss1) infection. Infect Immun 66: 1349-1355.
- Fox, J. G., Chien C C, Dewhirst F E, Paster B J, Shen Z, Melito P L, Woodward D L, Rodgers F. G. 2000. *Helicobacter canadensis* sp. Nov. Isolated from

- humans with diarrhea as an example of an emerging pathogen. *J Clin Microbiol* 38: 2546-2549.
- Fox, J. G., MacGregor J A, Shen Z, Li X, Lewis R, Dangler C A. 1998. Comparison of methods of identifying *Helicobacter hepaticus* in b6c3f1 mice used in a carcinogenesis bioassay. *J Clin Microbiol* 36: 1382-1387.
- Fox, J. G., Handt L, Sheppard B J, Xu S, Dewhirst F E, Motzel S, Klein H. 2001. Isolation of *Helicobacter cinaedi* from the colon, liver, and mesenteric lymph node of a rhesus monkey with chronic colitis and hepatitis. *J Clin Microbiol* 39: 1580-1585.
- Fox, J. G., Shen Z, Xu S, Feng Y, Dangler C A, Dewhirst F E, Paster B J, Cullen J M. 2002. *Helicobacter marmotae* sp. Nov. Isolated from livers of woodchucks and intestines of cats. *J Clin Microbiol* 40: 2513-2519.
- Fox (a) J. G. 2002. The non-*h pylori* *Helicobacters*: Their expanding role in gastrointestinal and systemic diseases. *Gut* 50: 273-283.
- Gerhard, M., Rad R, Prinz C, Naumann M. 2002. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 7 Suppl 1: 17-23.
- Gowsala, P.S. 2001. Recent Advances on the Nutritional Effects Associated with the Use of Garlic as a Supplement. Protection against *Helicobacter pylori* and Other Bacterial Infections by Garlic1. *J. Nutr.* 131: p. 1106S-1108S.
- Grehan, M., Danon S, Lee A, Daskalopoulos G, Mitchell H. 2004. Absence of mucosa-associated colonic *Helicobacters* in an australian urban population. *J Clin Microbiol* 42: 874-876.
- Harris, P.D., A. Godoy F, and E.G. C. 2002, Dolor abdominal, dispepsia y gastritis en pediatría. Rol del *Helicobacter pylori*. *Departamento de Genética Molecular y Microbiología*, Facultad de Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica de Chile.
- Hirono, I. M., M. Michiyuki Maruyama, 2004. "Reversible Cerebellar Lesions Induced by Metronidazole Therapy for *Helicobacter pylori*." *J Neuroimaging* 14: 369-371.
- Houghton, J. 2000 Tumor Necrosis Factor Alpha and Interleukin 1b Up-Regulate Gastric Mucosal Fas Antigen Expression in *Helicobacter pylori* Infection. *Infection and Immunity*, 2000. 68(3): p. 1189-1195.
- Ierardi, E., Monno R A, Gentile A, Francavilla R, Burattini O, Marangi S, Pollice L, Francavilla A. 2001. *Helicobacter heilmannii* gastritis: A histological and immunohistochemical trait. *J Clin Pathol* 54: 774-777.
- Ismail, H. F., Fick P, Zhang J, Lynch R G, Berg D J. 2003. Depletion of neutrophils in il-10(-/-) mice delays clearance of gastric helicobacter infection and decreases the th1 immune response to *Helicobacter*. *J Immunol* 170: 3782-3789.
- Jalava, K., On S L, Vandamme P A, Happonen I, Sukura A, Hanninen M L. 1998. Isolation and identification of *Helicobacter* spp. From canine and feline gastric mucosa. *Appl Environ Microbiol* 64: 3998-4006.

- Jones, N. L., Shannon P T, Cutz E, Yeger H, Sherman P M. 1997. Increase in proliferation and apoptosis of gastric epithelial cells early in the natural history of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Pathol* 151: 1695-1703.
- Kong, L., Smith J G, Bramhill D, Abruzzo G K, Bonfiglio C, Cioffe C, Flattery A M, Gill C J, Lynch L, Scott P M, Silver L, Thompson C, Kropp H, Bartizal K. 1996. A sensitive and specific pcr method to detect *Helicobacter felis* in a conventional mouse model. *Clin Diagn Lab Immunol* 3: 73-78.
- Lacy, B.E. y J. Rosemore, 2001. Symposium: Emerging Role of Pathogens in Chronic Diseases Requiring Nutritional Intervention. *Helicobacter pylori: Ulcers and More: The Beginning of an Era*. *J. Nutr.* 131(2789S- 2793S).
- Lehmann, F. S., Terracciano L, Carena I, Baeriswyl C, Drewe J, Tornillo L, De Libero G, Beglinger C. 2002. In situ correlation of cytokine secretion and apoptosis in *Helicobacter pylori*-associated gastritis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 283: G481-488.
- Livingston, R. S., Riley L K, Hook R Jr, Besch-Williford C L, Franklin C L. 1999. Cloning and expression of an immunogenic membrane-associated protein of *Helicobacter hepaticus* for use in an enzyme-linked immunosorbent assay. *Clin Diagn Lab Immunol* 6: 745-750.
- Livingston, R. S., Riley L K, Steffen E K, Besch-Williford C L, Hook R R Jr, Franklin C L. 1997. Serodiagnosis of *Helicobacter hepaticus* infection in mice by an enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol* 35: 1236-1238.
- Lynch, N. A., Metter E, Lindle R S, Fozard J L, Tobin J D, Roy T A, Fleg J L, Hurley B F. 1999. Muscle quality. I. Age-associated differences between arm and leg muscle groups. *J Appl Physiol* 86: 188-194.
- Maggio-Price, L., Shows D, Waggie K, Burich A, Zeng W, Escobar S, Morrissey P, Viney J L. 2002. *Helicobacter bilis* infection accelerates and *h. Hepaticus* infection delays the development of colitis in multiple drug resistance-deficient (*mdr1a-/-*) mice. *Am J Pathol* 160: 739-751.
- McColl, K. E., Murray L S, Gillen D, Walker A, Wirz A, Fletcher J, Mowat C, Henry E, Kelman A, Dickson A. 2002. Randomised trial of endoscopy with testing for *Helicobacter pylori* compared with non-invasive *h pylori* testing alone in the management of dyspepsia. *Bmj* 324: 999-1002.
- McGee, D. J., May C A, Garner R M, Himpsl J M, Mobley M L. 1999. Isolation of *Helicobacter pylori* genes that modulate urease activity. *J Bacteriol* 181: 2477-2484.
- Melito, P. L., Munro C, Chipman P R, Woodward D L, Booth T F, Rodgers F G. 2001. *Helicobacter winghamensis* sp. Nov., a novel helicobacter sp. Isolated from patients with gastroenteritis. *J Clin Microbiol* 39: 2412-2417.
- Mitchell, H., Megraud F. 2002. Epidemiology and diagnosis of *helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 7 Suppl 1: 8-16.
- Moayyedi, P., Malfertheiner P. 2002. *Helicobacter pylori* and nonmalignant disease. *Helicobacter* 7 Suppl 1: 30-36.
- Moss, F.S. 1997. Tratamiento de la Infección por *H. pylori*. *Infectologia*, 17(4): p. 150-53.

- Mueller, A., O'Rourke J, Grimm J, Guillemin K, Dixon M F, Lee A, Falkow S. 2003. Distinct gene expression profiles characterize the histopathological stages of disease in *Helicobacter*-induced mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100: 1292-1297.
- Nakamura, S., Aoyagi K, Furuse M, Suekane H, Matsumoto T, and S. Y. Yao T, Fuchigami T, Yamamoto I, Tsuneyoshi M, Fujishima M. 1998. B-cell monoclonality precedes the development of gastric malt lymphoma in *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis. *Am J Pathol* 152: 1271-1279.
- Nilsson, H. O., Taneera J, Castedal M, Glatz E, Olsson R, Wadstrom T. 2000. Identification of *Helicobacter pylori* and other *Helicobacter* species by pcr, hybridization, and partial DNA sequencing in human liver samples from patients with primary sclerosing cholangitis or primary biliary cirrhosis. *J Clin Microbiol* 38: 1072-1076.
- Nilsson, H. O., Blom J, Abu-Al-Soud W, Ljungh A A, Andersen L P, Wadstrom T. 2002. Effect of cold starvation, acid stress, and nutrients on metabolic activity of *Helicobacter pylori*. *Appl Environ Microbiol* 68: 11-19.
- Nilsson, I., Lindgren S, Eriksson S, Wadstrom T. 2000. Serum antibodies to *Helicobacter hepaticus* and *Helicobacter pylori* in patients with chronic liver disease. *Gut* 46: 410-414.
- Norris, C. R., Marks S L, Eaton K A, Torabian S Z, Munn R J, , and S. J. V. 1999. Healthy cats are commonly colonized with "*Helicobacter heilmannii*" that is associated with minimal gastritis. *J Clin Microbiol* 37: 189-194.
- Oshima, C., Okazaki K, Matsushima Y, Sawada M, Chiba T, Takahashi K, Hiai H, Katakai T, Kasakura S, Masuda T. 2000. Induction of follicular gastritis following postthymectomy autoimmune gastritis in *Helicobacter pylori*-infected balb/c mice. *Infect Immun* 68: 100-106.
- Pai, R., Wyle F A, Cover T L, Itani R M, Domek M J, Tarnawski A S. 1998. *Helicobacter pylori* culture supernatant interferes with epidermal growth factor-activated signal transduction in human gastric kato iii cells. *Am J Pathol* 152: 1617-1624.
- Pembrook, L. 1997. Expresiones Diferentes de la Gastritis. *Infectologia*, 17(10): p. 390-91.
- Peña, J. A., McNeil K, Fox J G, Versalovic J. 2002. Molecular evidence of *Helicobacter cinaedi* organisms in human gastric biopsy specimens. *J Clin Microbiol* 40: 1511-1513.
- Raghunath, A., Hungin A P, Wooff D, Childs S,. 2003. Prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with gastro-oesophageal reflux disease: Systematic review. *Bmj* 326: 737.
- Roosendaal, R., Vos J H, Roumen T, van Vugt R, Cattoli G, Bart A, Klaasen H L, Kuipers E J, Vandenbroucke-Grauls C M, Kusters J G. 2000. Slaughter pigs are commonly infected by closely related but distinct gastric ulcerative lesion-inducing gastrospirilla. *J Clin Microbiol* 38: 2661-2664.
- Roth, K. A., Kapadia S B, Martin S M, Lorenz R G,. 1999. Cellular immune responses are essential for the development of *Helicobacter felis*-associated gastric pathology. *J Immunol* 163: 1490-1497.

- Saunders, K. E., Shen Z, Dewhirst F E, Paster B J, Dangler C A, Fox J G. 1999. Novel intestinal *Helicobacter* species isolated from cotton-top tamarins (*Saguinus oedipus*) with chronic colitis. *J Clin Microbiol* 37: 146-151.
- Shimoyama, T., Fukuda S, Liu Q, Nakaji S, Fukuda Y, Sugawara K. 2003. *Helicobacter pylori* water soluble surface proteins prime human neutrophils for enhanced production of reactive oxygen species and stimulate chemokine production. *J Clin Pathol* 56: 348-351.
- Shin, J. H., Yang M, Nam S W, Kim J T, Myung N H, Bang W G., and R. I. H. 2002. Use of egg yolk-derived immunoglobulin as an alternative to antibiotic treatment for control of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Diagn Lab Immunol* 9: 1061-1066.
- Shomer, N. H., Dangler C A, Schrenzel M D, Whary M T, Xu S, and P. B. J. Feng Y, Dewhirst F E, Fox J G. 2001. Cholangiohepatitis and inflammatory bowel disease induced by a novel urease-negative *Helicobacter* species in *aj* and *lac*:*lcr*:*Hascid* mice. *Exp Biol Med (Maywood)* 226: 420-428.
- 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.
- Singh, R., Leuratti C, Josyula S, Sipowicz M A, Diwan B A, Kasprzak K S, Schut H A, Marnett L.J, Anderson L M, Shuker D E. 2001. Lobe-specific increases in malondialdehyde DNA adduct formation in the livers of mice following infection with *Helicobacter hepaticus*. *Carcinogenesis* 22: 1281-1287.
- Solnick, J. V., Hansen L M, Canfield D R, Parsonnet J. 2001. Determination of the infectious dose of *Helicobacter pylori* during primary and secondary infection in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Infect Immun* 69: 6887-6892.
- Stevenson, T. H., Lucia L M, Acuff G.R., 2000. Development of a selective medium for isolation of *Helicobacter pylori* from cattle and beef samples. *Appl Environ Microbiol* 66: 723-727.
- Stingl, K., Uhlemann E M, Schmid R, Altendorf K, Bakker E P. 2002. Energetics of *Helicobacter pylori* and its implications for the mechanism of urease-dependent acid tolerance at pH 1. *J Bacteriol* 184: 3053-3060.
- Strauss-Ayali, D., Simpson K W, Schein A H, McDonough P, Jacobson R H, Valentine B A, Peacock, J. 1999. Serological discrimination of dogs infected with gastric *Helicobacter* spp. And uninfected dogs. *J Clin Microbiol* 37: 1280-1287.
- Streutker, C. J., Bernstein C N, Chan VL, Riddell R H, Croitoru K. 2004. Detection of species-specific *Helicobacter* ribosomal DNA in intestinal biopsy samples from a population-based cohort of patients with ulcerative colitis. *J Clin Microbiol* 42: 660-664.
- Sung, J. J., Leung W K, Go M Y, To K F, Cheng A S, Ng E K, Chan F K. 2000. Cyclooxygenase-2 expression in *Helicobacter pylori*-associated premalignant and malignant gastric lesions. *Am J Pathol* 157: 729-735.
- Suzuki, N., Wakasugi M, Nakaya S, Kokubo N, Sato M, Kajiyama H, Takahashi R, Hirata H, Ezure Y, Fukuda Y, Shimoyama T. 2002. Catalase, a specific antigen in the feces of human subjects infected with *Helicobacter pylori*. *Clin Diagn Lab Immunol* 9: 784-788.

- Trebesius, K., Adler K, Vieth M, Stolte M, Haas R,. 2001. Specific detection and prevalence of *Helicobacter heilmannii*-like organisms in the human gastric mucosa by fluorescent in situ hybridization and partial 16s ribosomal DNA sequencing. J Clin Microbiol 39: 1510-1516.
- Trieber, C. A., Taylor D E. 2002. Mutations in the 16s rRNA genes of *Helicobacter pylori* mediate resistance to tetracycline. J Bacteriol 184: 2131-2140.
- Trivett-Moore, N. L., Rawlinson W D, Yuen M, Gilbert G L. 1997. *Helicobacter westmeadii* sp. Nov., a new species isolated from blood cultures of two AIDS patients. J Clin Microbiol 35: 1144-1150.
- Vandamme, P., Harrington CS, Jalava K, On S L. 2000. Misidentifying helicobacters: The *Helicobacter cinaedi* example. J Clin Microbiol 38: 2261-2266.
- Weir, S. C., Gibert C L, Gordin F M, Fischer S H, Gill V J. 1999. An uncommon *Helicobacter* isolate from blood: Evidence of a group of *Helicobacter* spp. Pathogenic in AIDS patients. J Clin Microbiol 37: 2729-2733.
- Wirth, T., Wang X, Linz B, Novick R P, Lum J K, Blaser M, Morelli G, Falush D, Achtman M. 2004. Distinguishing human ethnic groups by means of sequences from *Helicobacter pylori*: Lessons from Ladakh. Proc Natl Acad Sci U S A 101: 4746-4751.