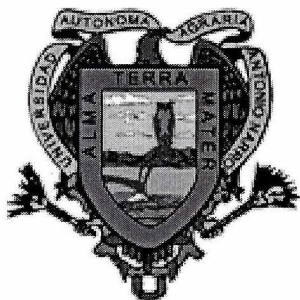


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA “ANTONIO NARRO”

UNIDAD LAGUNA

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



IMPORTANCIA DEL GÉNERO *CAMPYLOBACTER* EN LA SALUD PÚBLICA

POR

FABIÁN HERRERA MENDOZA

MONOGRAFÍA

**PRESENTADA COMO REQUISITO PARCIAL PARA
OBTENER EL TÍTULO DE:**

MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

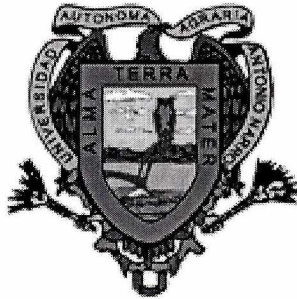
TORREÓN, COAHUILA, MÉXICO

SEPTIEMBRE DE 2004

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA “ANTONIO NARRO”

UNIDAD LAGUNA

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



IMPORTANCIA DEL GÉNERO *CAMPYLOBACTER* EN LA SALUD PÚBLICA

POR

FABIÁN HERRERA MENDOZA

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

MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

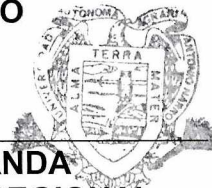
APROBADA POR



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



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



Coordinación de la División
Regional de Ciencia Animal

TORREÓN, COAHUILA, MÉXICO

SEPTIEMBRE DE 2004

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO
UNIDAD LAGUNA

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL

IMPORTANCIA DEL GÉNERO *CAMPYLOBACTER* EN LA SALUD PÚBLICA

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.V.Z. HORTENSIA CEPEDA ELIZALDE

Dedicatorias

A Dios

Porque nunca me abandona en los buenos y malos momentos y porque espero que esta oportunidad tan sólo sea el principio de nuevas metas.

A mi madre:

Profra. Teodora Mendoza

Te dedico este trabajo ya que eres una persona muy importante, ya que sin ti no estaría disfrutando de estos momentos tan bellos para mí, aquí está parte de tu esfuerzo y valentía. Te amo.

A mi abuela:

Sra. Florencia Ávila Martínez

Hubiera querido que vivieras para ver estos momentos de mi vida ya que siempre tuviste especial cuidado para que me formara como una persona de bien, siempre te he querido y no te olvidaré

A mis hermanos:

Guadalupe, Rafael, Josué y mi sobrino

Por su comprensión y ánimo que me brindan en todo momento.

A mi novia:

Emma Edith Betanzos Z.

Por ser una buena amiga, por nuestros buenos y malos momentos como estudiantes y porque te quiero mucho morenita.

A mis amistades:

Jesús Manuel, Fernando, Omar, Balam, Yadira, Rafael, Roxana, Gustavo, Aurelio, Fam. Vidals Machuca y a todas aquellas personas que han colaborado con mi formación profesional

Agradecimientos

A la UAAAN – UL

Porque me ha brindado un rinconcito dentro de sus instalaciones y los conocimientos que he adquirido, por la realización del siguiente trabajo

A mis asesores:

Mc. José Luis Corona y Dr. Rafael Rodríguez

Que gracias a su valioso tiempo y conocimientos otorgados he realizado esta monografía

Al Dr. Jesús H. Del Río

Por sus consejos y apoyo en mi estancia en ésta casa de estudios

A la MVZ. Hortensia Cepeda Elizalde

Por todo su esfuerzo y apoyo incondicional que me ha manifestado

1. Índice

1. Índice	i
2. Índice de cuadros y figuras	iii
3. Introducción	1
4. Antecedentes	3
5. Campilobacteriosis	6
6. Características del género	9
6.1. TAXONOMÍA	13
6.2. ESPECIES DE CAMPYLOBACTER	15
6.3. CARACTERÍSTICAS METABÓLICAS	17
6.4. CULTIVO	17
6.5. COLECCIÓN DE MUESTRAS Y TRANSPORTE	19
6.6. SUPERVIVENCIA EN EL MEDIO AMBIENTE	20
7. Patogénesis	21
7.1. DOSIS INFECTANTE	22
7.2. MECANISMO DE PATOGENICIDAD	22
7.2.1. <i>Motilidad</i>	23
7.2.2. <i>Adherencia</i>	23
7.2.3. <i>Invasión</i>	24
7.2.4. <i>Los LPS y su papel en la patogénesis</i>	24
7.2.5. <i>Genes involucrados en la patogénesis</i>	25
7.3. PRODUCCIÓN DE TOXINAS	26
7.3.1. <i>Enterotoxinas</i>	26
7.3.2. <i>Citotóxicas</i>	27
7.4. CARACTERÍSTICAS INMUNOLÓGICAS	29
8. AISLAMIENTO Y TIPIFICACIÓN	32
9. Diagnóstico	35
10. Transmisión	38
10.1. TRANSMISIÓN POR CONSUMO DE CARNE DE POLLO	42
10.2. CAMPYLOBACTER Y LOS ALIMENTOS DE ORIGEN ANIMAL	45

2. Índice de cuadros y figuras

Cuadro 1. Casos de <i>Campylobacter</i> y otras infecciones por meses en el año de 1996	69
Fig. 1. Microfotografías electrónicas de seis cepas de <i>Campylobacter</i>	10
Figura 3. Microfotografía electrónica de <i>Campylobacter jejuni</i>	21
Figura 4. Inmunopatología de la Polineuropatía con Desmielinización Inflamatoria Aguda del SGB	56

3. Introducción

En el mundo, los virus, las bacterias y los parásitos enteropatógenos como *Escherichia coli*, *Salmonella spp*, *Campylobacter spp*, *Shigella spp*, *Giardia lamblia*, *Rotavirus*, están involucrados en las infecciones polimicrobiales, ya que son agentes causales importantes de enfermedades diarreicas que afectan a los animales domésticos y silvestres y estos son los que transmiten enfermedades zoonóticas al hombre (Altekruse *et al.*, 1999; Adesiyun *et al.*, 2001; Coker *et al.*, 2002).

Inicialmente al género *Campylobacter* se le conoció como *Vibrio* (1909), aunque actualmente, la comunidad médica la siga refiriendo como *Vibrio* a pesar de que como género *Campylobacter* fue propuesto primero por Sebald y Veron en 1963, en el cual incluyeron dos especies *C. fetus* y *C. bubulus* (ahora conocido como *C. sputorum*) (On, 2001) y al *C. jejuni* subespecie *jejuni* (*C. jejuni*) y a *C. coli* se les reconoció como agentes importante de infecciones gastrointestinales en el mundo desde finales de 1970; en los Estados Unidos, estas infecciones afectan aproximadamente al 1 % de la población anualmente (Engberg *et al.*, 2001).

Este género *Campylobacter* incluye catorce especies reconocidas y la mayoría de éstas se asocian con enfermedades en humanos y son las siguientes: *C. jejuni*, *C. coli*, *C. lari*, *C. upsaliensis*, *C. conscisus*, *C. curvus*, *C. rectus*, *C. showae*, *C. gracilis*, *C. hyointestinalis*, *C. mucosalis* y *C. sputorum* (Fields y Swerdlow, 1999), *C. hominis* (On, 2001), *C. fetus* (Brooks *et al.*, 2001).

A *C. jejuni* y *C. coli* se les conoce como los causantes de la mayoría de las infecciones gastroentéricas en los humanos y en los animales (Bondurant, 1999; Baze y Bernacky, 2002), *C. jejuni* es menos frecuente encontrarla en cerdos y en los subproductos de este, *C. coli* es un habitante normal del intestino del cerdo, es encontrado en productos porcinos y causan enteritis bacteriana en humanos (Wesley *et al.*, 1998), más recientemente se ha reportado *C. jejuni* en mujeres gestantes y

con cuadros diarreicos, lo cual sugiere que la infección se disemina vía sanguínea y es una ruta que causa aborto séptico (Baze y Bernacky, 2002); el agente etiológico que causa aborto en los ovinos es *C. fetus* subsp *fetus* (Grogono-Thomas *et al.*, 2003), *C. fetus venerealis* es esencialmente confinada al tracto reproductivo de bovinos. Se transmite en forma venérea y es la principal causa de infertilidad y abortos esporádicos en el ganado (Brooks *et al.*, 2002) a *C. upsaliensis* se relaciona más con problemas de gastroenteritis y septicemia en humanos y en animales de compañía como perros y gatos (Hald y Madsen, 1997).

La Campilobacteriosis en humanos es una infección transmitida principalmente por el consumo de alimentos de origen animal contaminados (Altekruse *et al.*, 1999; Duong *et al.*, 2001; Engberg *et al.*, 2001), por ejemplo: en estudios epidemiológicos retrospectivos realizados en los Países bajos, el consumo de carne de cerdo se reportó como un factor de riesgo de la campilobacteriosis en el hombre (Wesley *et al.*, 1998). Además, otras vías de transmisión son el consumo de alimentos contaminados como el agua, leche no pasteurizada o por contacto directo con animales infectados como las mascotas, carne fresca cruda, especialmente la de pollo que es la principal fuente (Fields y Swerdlow, 1999; Engberg *et al.*, 2001; Engvall *et al.*, 2002; Bang *et al.*, 2003a). Aunque, la ocurrencia de *Campylobacter* es mucho mas alta en el consumo de carne de pollo que en otro tipo de carnes como la de cerdo y la de res y sus subproductos como carne molida (Engberg *et al.*, 2001; Bang *et al.*, 2003a). Otros factores de riesgo incluyen viajar al extranjero y consumir productos cárnicos manejados inapropiadamente (Fields y Swerdlow, 1999).

La campilobacteriosis es seguida de salmonelosis en 28%, shigelosis 17% e infecciones por *Escherichia coli* O157 en un 5% (Altekruse *et al.*, 1999). La campilobacteriosis afecta a todos los grupos de edades, la incidencia de niños y adultos jóvenes en países industrializados. Es limitado a niños en países en desarrollo (Fields y Swerdlow, 1999), la pobre higiene y sanitización y la estrecha proximidad con animales en países desarrollados todo esto contribuye a la fácil y

frecuente adquisición y algunos patógenos entéricos, incluyendo *Campylobacter* (Coker *et al.*, 2002)

Las cepas aisladas de los humanos y de los pollos están fenotípicamente y genotípicamente correlacionadas, confirmando que los pollos son una fuente importante de campilobacteriosis, tanto en los países desarrollados como en los países en vías de desarrollo (Coker *et al.*, 2002).

En países desarrollados, *Campylobacter* es la bacteria patógena más comúnmente aislado de niños menores de 2 años de edad con diarrea. La enfermedad aparentemente no es importante en adultos. En contraste, la infección ocurre en adultos y en niños en países en desarrollo (Coker *et al.*, 2002).

La secuela de la campilobacteriosis incluye Síndrome de Guillain-Barré (GBS) y artritis reactiva (síndrome de Reiter) las que se reconocen, además representan un costo económico de la enfermedad en humanos, ya que aproximadamente el 20% de pacientes con GBS son olvidadizos con incapacidad y aproximadamente el 5% mueren a pesar de los avances en los cuidados respiratorios y es que arriba del 40% de los pacientes con el Síndrome tiene evidencia de una reciente infección por *Campylobacter* (Altekruse *et al.*, 1999).

4. Antecedentes

En 1886, Escherich observó organismos parecidos al *Vibrio* (hoy *Campylobacter*) en muestras de heces fecales de niños con diarrea (Altekruse *et al.*, 1999; Fields y Swerdlow, 1999) y ya desde 1909, se sabe además que *C. fetus* es la causa de aborto en los animales domésticos y que ocasionalmente el organismo causa infecciones en los humanos. En 1913, se recuperó por primera vez de descargas uterinas (Kanj *et al.*, 2001), además, en este mismo año Mc. Faydean y Stockman identificaron a *Campylobacter* (relacionadas a *Vibrio*) en el tejido de un feto abortado

de una oveja (Altekruse *et al.*, 1999); por lo que, desde 1999, los microorganismos causantes de estas infecciones se conocen como *C. jejuni* (Fields y Swerdlow, 1999).

Organismos similares a *C. jejuni* fueron observados de animales durante la primera mitad del siglo XX. Sin embargo, no fueron cultivados a partir de humanos hasta 1946, asociados con un brote de gastroenteritis y siendo aislados de humanos por primera vez de muestras sanguíneas, y aunque los organismos se observaron en las deyecciones no pudieron ser aislados (Fields y Swerdlow, 1999) y para 1957 King también describió el aislamiento relacionado a *Vibrio* de muestras de sangre en niños con diarrea (Altekruse *et al.*, 1999).

El género *Campylobacter* fue propuesto primero por Sebald y Veron en 1963, en el cual incluyeron dos especies *C. fetus* y *C. bubulus* (ahora conocido como *C. sputorum*) (On, 2001) y al *C. jejuni* subespecie *jejuni* (*C. jejuni*) y a *C. coli* se les reconoció como agentes importante de infecciones gastrointestinales en todo el mundo desde finales de 1970; en los Estados Unidos, estas infecciones afectan aproximadamente al 1 % de la población anualmente (Engberg *et al.*, 2001).

El papel de *Campylobacter* como causa de enfermedades entéricas en humanos no fue completamente reconocido sino hasta la década de los setenta cuando se desarrollaron los métodos de aislamiento y el medio de selección (Frost *et al.*, 1998), lo que permitió que muchos laboratorios estudiaran los especímenes de *C.* en muestras de heces fecales (Altekruse *et al.*, 1999) y fue en 1970 cuando Bokkenhouser *et al.*, publicaron 10 casos de infección por *Vibrio fetus* aislándolo de la sangre, el fluido cerebroespinal y abscesos (Kanj *et al.*, 2001).

También para 1972 los microbiólogos clínicos de Bélgica aislaron *Campylobacter* de muestras de pacientes con diarrea (Altekruse *et al.*, 1999) en ese mismo año *Vibrio fetus* se diferencia en el ADN comparado con otras especies de *Vibrio* ahora llamado *Campylobacter* propuesta hecha por Sebald y Verón (Kanj *et al.*, 2001).

En 1973 el *C. jejuni* es identificado por primera vez como un patógeno productor de diarrea es la bacteria mas frecuentemente identificada en los E. U. como causa de gastroenteritis en humanos (Altekruse *et al.*, 1999).

La clasificación Taxonómica donde se agrupó al género *Vibrio spp.* en 1972, fue realizada por Sebal y Veron, empleando la prueba de fermentación del metabolismo Hugh y Leifson, y con base en la composición del ADN, para distinguirlo del verdadero *Vibrio spp.* Aunque la mayor parte de la comunidad científica se basaba en la taxonomía de *Vibrio fetus* y *Vibrio bubulubus*, hasta que Verón y Chatelain en 1973, hicieron una amplia investigación sobre el género (On, 2001).

A inicios de la década de los 80's, una investigación realizada en una planta avícola para determinar la presencia y los niveles de *Campylobacter* probó que esta bacteria puede aislarse de muestras de agua de desagüe y de muestras de gotas de varios sitios de la planta, los que pueden representar una posible contaminación cruzada (Berrang y Dickens, 2000), por lo que se ha considerado que el manejo y el consumo de carne de aves mal cocida son la principal fuente de transmisión de *Campylobacter* a los humanos (Engvall *et al.*, 2002).

En 1983, se documentó la actividad de las enterotoxinas producidas por *Campylobacter* (Wassenaar, 1997) y en el mismo año, Sadstedt *et al.*, reportaron una nueva especie de *Campylobacter* catalasa negativa/positiva (CNW), aislada frecuentemente de las heces fecales de un perro, el cual fue atendido en una clínica de Uppsala Suiza (Nachamkin *et al.*, 1998). Además, para 1985, Steele *et al.*, hicieron la primera descripción de organismos CNW en muestras de humanos asociadas con *C. upsaliensis*, a partir de un paciente con diarrea aguda, y de un paciente con diarrea recurrente crónica (Nachamkin *et al.*, 1998).

Entre 1986 y 1997, se aislaron 2715 cepas de *C. jejuni*, en 94% de muestras fecales y en 4 % de muestras de sangre (Aubry-Damon y Courvalin, 1999); en 1986, Linton y Hinton llegaron a la conclusión de que en los animales estresados se incrementan

los movimientos peristálticos de su intestino y excretan con más frecuencia materia fecal con microorganismos patógenos (Whyte *et al.*, 2001).

Clark y Breschkens en 1988 demostraron que los pollos son portadores en más del 70% de *C. jejuni* en sus intestinos cuando estos se colocan en cajas y se inoculan artificialmente tras un lapso de 24 horas (Whyte *et al.*, 2001). Un año después (1988), se identificó a este microorganismo en gatos (Moser *et al.*, 2001); y para el año de 1996, el 46% de los laboratorios confirmaron casos de gastroenteritis bacterianas reportadas en el Centro de Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDCPUS) (Altekruse *et al.*, 1999): Por lo tanto, en todo el mundo, la infección con *Campylobacter. spp.* ha surgido como una de las causas principales de diarrea bacteriana (Van Looveren *et al.*, 2001) y tanto *C. jejuni* como *C. coli*, causan enteritis en humanos y están presentes frecuentemente en el ganado (Wesley *et al.*, 1998).

5. Campilobacteriosis

En algunos países desarrollados, la Campilobacteriosis es una enfermedad causada por la bacteria Gram negativa llamada *C. spp.*, y es uno de los desordenes intestinales más comunes en los humanos (Bang *et al.*, 2003a; Bang *et al.*, 2003b), siendo *C. jejuni* y *C. coli* las causas de la mayoría de las infecciones gastroentéricas en los humanos y en los animales (Bondurant, 1999; Baze y Bernacky, 2002); aunque, *C. jejuni* es aún más conocida como la principal causa de gastroenteritis aguda (Waldenstrom *et al.*, 2002); por otra parte, se sabe que a *C. fetus* subespecie *fetus* y *C. fetus venerealis* causan, en los hospederos inmunodeficientes una enfermedad aguda intestinal o bien una enfermedad sistémica bacteremia o septicemia (Moran *et al.*, 1996; Grogono-Thomas *et al.*, 2000), así pues, se le considera como un patógeno presente en los alimentos contaminados (Brooks *et al.*, 1996).

Al *Campylobacter spp.* comúnmente se le conoce como una de las causas principales de enfermedades gastrointestinales. Este género incluye a *C. jejuni*, *C. coli*, *C. lari* y *C. upsaliensis*, pero las dos primeras producen el mismo síndrome clínico en los animales y en los humanos, además de que estas especies son aisladas con más frecuencia de las muestras fecales en humanos (Fields y Swerdlow, 1999). Por otra parte, a *C. jejuni* se le ha relacionado con el aborto séptico en mujeres con diarrea (Baze y Bernacky, 2002), en tanto que, *C. fetus* subespecies *fetus* causa principalmente infecciones extraintestinales. A otras especies como *C. conscisus*, *C. curvus*, *C. rectus*, *C. showae* y *C. gracilis* se les ha asociado principalmente con infecciones periodontales; mientras que de *C. hyointestinalis*, *C. mucosalis* y *C. sputorum* no se conoce claramente el papel que juegan en las infecciones en los humanos y en los animales, siendo menos reconocidos como patógenos gastrointestinales debido a sus condiciones fastidiosas de cultivo (Fields y Swerdlow, 1999; Kanj *et al.*, 2001).

Desde 1999, en los Estados Unidos, se ha reportado que las infecciones por *C. jejuni* son la principal causa de las gastroenteritis bacterianas (Nachamkin *et al.*, 1998; Altekruse *et al.*, 1999), con un costo de 1 billón de dólares anuales (Byrd *et al.*, 1998), y se ha reportado en varios estudios, que las infecciones por esta bacteria superan al número de casos de las infecciones por de Salmonelas, además, se ha estimado que en EUA, se presenta más de 2.5 millones de casos cada año, y que con el desarrollo de cultivos y técnicas serológicas es posible definir la relación que existe entre la infección por *Campylobacter* y el SGB (Nachamkin *et al.*, 1998).

Campylobacter spp., se encuentra en varios animales, en el agua y los humanos expuestos a *Campylobacter* en su mayoría son de tipo ocupacional (los veterinarios, los trabajadores de granjas, y los carniceros) principalmente (Enriquez *et al.*, 2001; Krause *et al.*, 2002), causando en estos diarrea, además, de que se ha reportado que causan artritis, celulitis, osteomielitis, peritonitis, meningitis, endocarditis, sepsis, aborto séptico, empiema y se asocia raramente con el SGB (Krause *et al.*, 2002).

C. rectus anteriormente *Walionella recta* una bacteria anaeróbica ha sido fuertemente implicada en la etiología de la periodontitis de adultos, en la periodontitis asociada a ciertas enfermedades como el SIDA y diabetes; sin embargo, los mecanismos patógenicos de *C. rectus* están pobremente definidos. Un fuerte candidato como determinante de la patogénesis de *C. rectus* es la capa de la superficie celular paracristalina (S-layer) la cual parece estar compuesta de una proteína simple. Aunque los primeros 15 aminoácidos de las proteínas S-layer en varias proteínas son idénticas en *C. rectus*, la masa molecular de la proteína varía entre cepas desde 150 a 166 KDa. Nifta *et al* también mostraron por análisis de péptidos que existe una homogeneidad en la secuencia interna en las proteínas S-layer entre las cepas 314 y ATCC 33238 (Wang *et al.*, 1998).

En los humanos, el consumo de carne de pollo mal cocido se ha identificado como uno de los factores de riesgo para contraer la Campilobacteriosis; por lo que juega un papel importante en la epidemiología de esta enfermedad y, aunque hay varias fuentes que también pueden contribuir a la infección en los humanos (Hald *et al.*, 2000), el aislamiento de esta bacteria en los niños saludables quizás es más común por el estrecho contacto con los animales, mediante la adquisición de los patógenos por la falta de medidas higiénicas (Coker *et al.*, 2002).

En los países desarrollados, *Campylobacter* es una de las bacterias aisladas más frecuentemente de las evacuaciones de niños con diarrea como resultado de la transmisión a partir de agua o de alimentos contaminados y que causa baja mortalidad (Coker *et al.*, 2002), por ello tal vez la supervivencia de programas para Campilobacteriosis generalmente no existan en muchos países desarrollados a pesar de la carga substancial de la enfermedad (Coker *et al.*, 2002).

C. fetus es una bacteria reconocida como un patógeno en medicina humana y en veterinaria. Este organismo se divide en dos subespecies estrechamente relacionadas *C. fetus* Subsp. *venerealis* y *C. fetus* subsp *fetus* (Brooks *et al.*, 2001), *C. fetus venerealis* es la principal causante de campilobacteriosis genital bovina y es

una enfermedad caracterizada por abortos e infertilidad y la principal causa de pérdidas económicas en la industria del ganado en algunos países y *C. fetus fetus* es causante de abortos (Brooks *et al.*, 2001).

6. Características del género

Campylobacter es una bacteria Gram negativa, forma curva, bastón o espiral (Abram *et al.*, 2000), termotolerante (Nachamkin *et al.*, 1998) y que se mueve por medio de un flagelo polar en uno o ambos extremos de la célula (Fields y Swerdlow, 1999) ver figura 1. Exhibe movimientos característicos de dardo bajo el microscopio de fase de contraste, y es catalasa, oxidasa, positiva a nitrato, hipurato negativa (Nachamkin *et al.*, 1998). microaerófila (Barrow y Page, 2000). Las especies de *Campylobacter* más aisladas son *C. jejuni* y *C. coli*, pero *C. upsaliensis* y *C. coli* también se ha asociado de enfermedades humanas. A estas últimas se les ha referido como termófilos porque su crecimiento óptimo es 42 °C (Engvall *et al.*, 2002).

C. fetus causa enfermedades en humanos y animales y se divide en dos subespecies estrechamente relacionadas: *C. fetus* Subsp. *venerealis* y *C. fetus* subsp *fetus* (Brooks *et al.*, 2001) y miden de 0.2 a 0.5 µm de ancho por 0.5 a 8 µm de longitud, siendo más pequeñas que muchas bacterias (Fields y Swerdlow, 1999) y *C. upsaliensis* es de 0,3 a 0,4 micras de ancho por 1.2 a 1.3 micras de largo además cuando se exponen al aire aparecen las formas cocoides es sensible al ácido nalidixico y usualmente a la cefalotina (Nachamkin *et al.*, 1998).

C. sputorum comprende tres biovariedades que en 1998, se definieron con base en su habilidad de las cepas para producir catalasa o ureasa; la biovariedad de *sputorum* es negativa a ambas, la biovariedad *feacalis* es catalasa positiva o ureasa negativa y la biovariedad *paraureolyticus* positiva a ureasa (On, 2001)

Los lipopolisacaridos (LPS) son un componente característico y es esencial en la membrana externa de las bacterias Gram negativas (Brooks *et al.*, 2001) y en *C.*

fetus son antigenicamente diversos y se les ha separado en dos grupos denominados A y B basándose en sus antígenos termoestables (Brooks *et al.*, 1996)

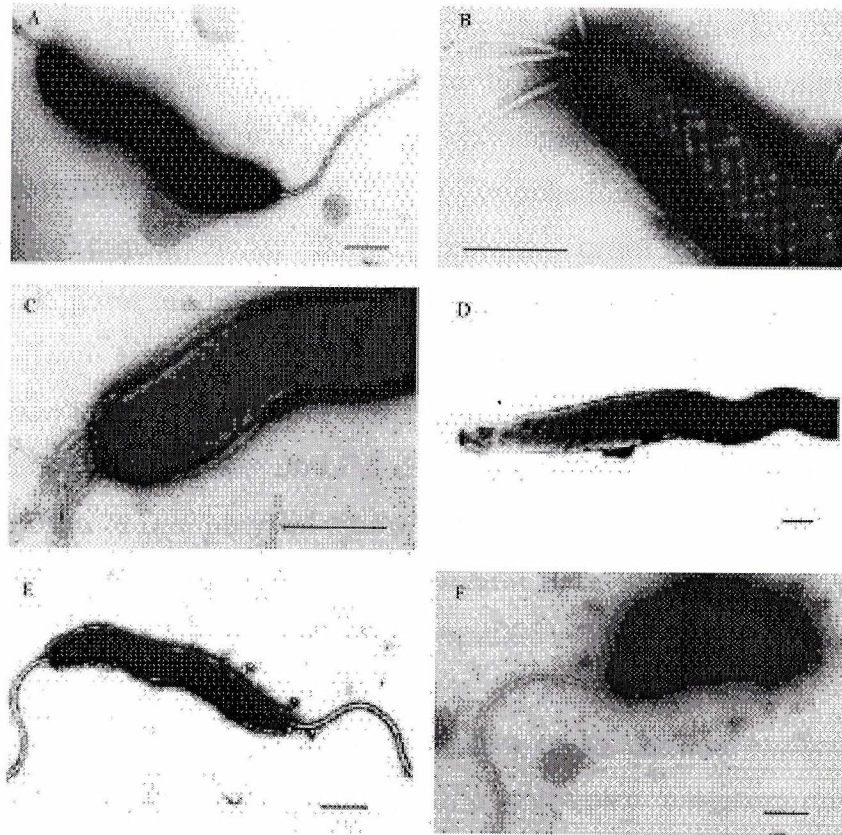


Fig. 1. Microfotografías electrónicas de seis cepas de *Campylobacter*

Aisladas a partir de diarrea sanguinolenta de cachorros : (A) cepa G1104; (B) cepa FR106; (C) cepa B0101; (D) cepa 3J102; (E) cepa 94105; (F) cepa J2103 (bars $\frac{1}{4}$ 0:5 mm).(Misawa *et al.*, 2002)

En general las moléculas de los LPS consisten en tres regiones definidas en la pared:

- 1.- Una lípida hidrofóbica en la parte media, que posee la actividad endotóxica
- 2.- Un oligosacarido en la región del núcleo, con un bajo peso molecular
- 3.- Una cadena larga de polisacarido O específico, compuesto por repeticiones de unidades de oligosacáridos (antígeno O) (Brooks *et al.*, 1996). EL componente

polisacárido está compuesto de la cadena O específica y el oligosacárido central el cual está ligado covalentemente a el lipido A a través del ácido 3 deoxi-D-manosa 2 octulosónico (KDO) (Moran *et al.*, 1996).

La parte media de la pared es el componente que contribuye a que las moléculas de los LPS tengan propiedades biológica y típicamente endotóxicas los cuales provocan una fisiopatología aguda que tiene efectos principalmente de choque séptico, entonces las endotoxinas químicamente son lipopolisacáridos (LPS) importantes componentes de la pared celular de las bacterias gram (-) se componen de polisacáridos y en la parte media un lípido A (Moran *et al.*, 1996).

Algunas cepas tienen un lado de la cadena O, típicas de las enterobacterias, mientras otros aislamientos tienen un LPS de bajo peso molecular similar a LPS de *Neisseria* y *Haemophilus* (Fields y Swerdlow, 1999). La variabilidad de los LPS del núcleo externo y del polisacárido de *C.* contribuyen a las bases antigénicas por la serotipificación por el sistema Penner (Lastovica, 2003).

Las variaciones en la composición de la estructura de la cadena específica O del LPS de *C. fetus*, forma las bases del esquema serotípico antígeno del antígeno termoestable del *C. fetus* como los dos principales serotipos A y B (Moran *et al.*, 1996).

En los lipopolisacáridos y los lipopoligosacáridos (LOS), la variación antigénica Intercepas se detecta principalmente por métodos serológicos, frecuentemente con anticuerpos monoclonales (Mabs) específicos y particularmente con epítopos que se comparan en la filas de la electroforesis (Brooks *et al.*, 2001). McCoy *et al* fueron los primeros que describieron la microcapsula de *C. fetus*. Sin embargo, experimentos in vitro e in vivo, establecen que la resistencia de la bacteria a la actividad sérica y a la fagocitosis ocurre debido a la presencia de las proteínas superficiales (SAP) o proteínas de la capa S con masas de alto peso molecular (de Vargas *et al.*, 2002) y en *C. fetus* el alto peso molecular (HMM) de las cadenas de proteínas S (estrato S)

sufre una variación antigénica y juega un papel crítico en la virulencia (Brooks *et al.*, 2001).

La resistencia natural a ciertos antibióticos y su crecimiento óptimo a temperaturas elevadas (42°C para *C. jejuni*, *C. coli* y *C. lari* , temperatura común para las campilobacterias termofílicas) son propiedades fenotípicas usadas para diferenciar las especies (Fields y Swerdlow, 1999). A *C. hyoilei* se le ha aislado de lesiones de enteritis proliferativa porcina, y más tarde se le identificó como una cepa de *C. coli* por el amplio rango de métodos fenotípicos y genotípicos (On, 2001).

Campylobacter spp. tienen pequeños genomas de aproximadamente 1.6×10^6 bp, los cuales son menos de la mitad del tamaño del genoma de *E. coli* y su contenido de guanina citosina (G+C) es de aproximadamente 30 % (Fields y Swerdlow, 1999) con una nueva disposición en el locus de la *sapA* es principalmente pero no solamente por la cepa ReCA, las variaciones ocurre cuando se expresa la capacidad de las proteínas de la capa superficial (SLP) (Grogono-Thomas *et al.*, 2003).

Las SLP aparecen como protectores a la fagocitosis y a la destrucción por el suero y comprenden una familia de proteínas altamente antigénicas que tienen variabilidad en la masa molecular (96 a 147 KDa) y cada SLP es codificada por uno o nueve genes homólogos (de la *sap A1* a la *sap A8*) con un solo promotor (Grogono-Thomas *et al.*, 2003).

Así como otras especies, *C. upsaliensis* es móvil y por el único flagelo o por sus flagelos bipolares. Se sabe que los antígenos flagelares presentan una poderosa reacción cruzada entre las especies de *C.* (Nachamkin *et al.*, 1998) mientras en estudios de hibridación ADN – ADN se observó que *C. mucosalis* tiene mucha similitud fenotípica con *C. sputorum* además de un origen en común (intestino del cerdo) (On, 2001).

Se observó inicialmente que *C. hominis* inicialmente no es cultivable por métodos estándares y en vista de su estado taxónomico presuntivo fue llamado *Candidatus C. hominis*, pero esta especie ha sido ya exitosamente cultivada bajo condiciones anaeróbicas, mediante el uso de un método de separación inmunomagnético para separar las células bacterianas de las heces fecales (On, 2001).

C. jejuni y *C. coli* dos especies aisladas principalmente en los países desarrollados. El índice de aislamiento de *C. jejuni* excede a *C. coli*, lo cual es muy similar en los países en desarrollo (Coker *et al.*, 2002).

6.1. Taxonomía

La biología única de estos microorganismos justifica la designación de una nueva división dentro de las Proteobacterias, superfamilia VI RNA y/o la subdivisión epsilon (Fields y Swerdlow, 1999) y las bases de la estructura usada actualmente y que delinean a *Campylobacter spp.* ya como una diversidad filogenética distinta (On, 2001). Ver figura 2.

En efecto el potencial del gen 16SrRNA para determinar la relación filogenética entre todos los organismos vivos tiene un interés muy atractivo y puede jugar un papel muy importante en un arreglo extensivo de la taxonomía de *Campylobacter* (On, 2001).

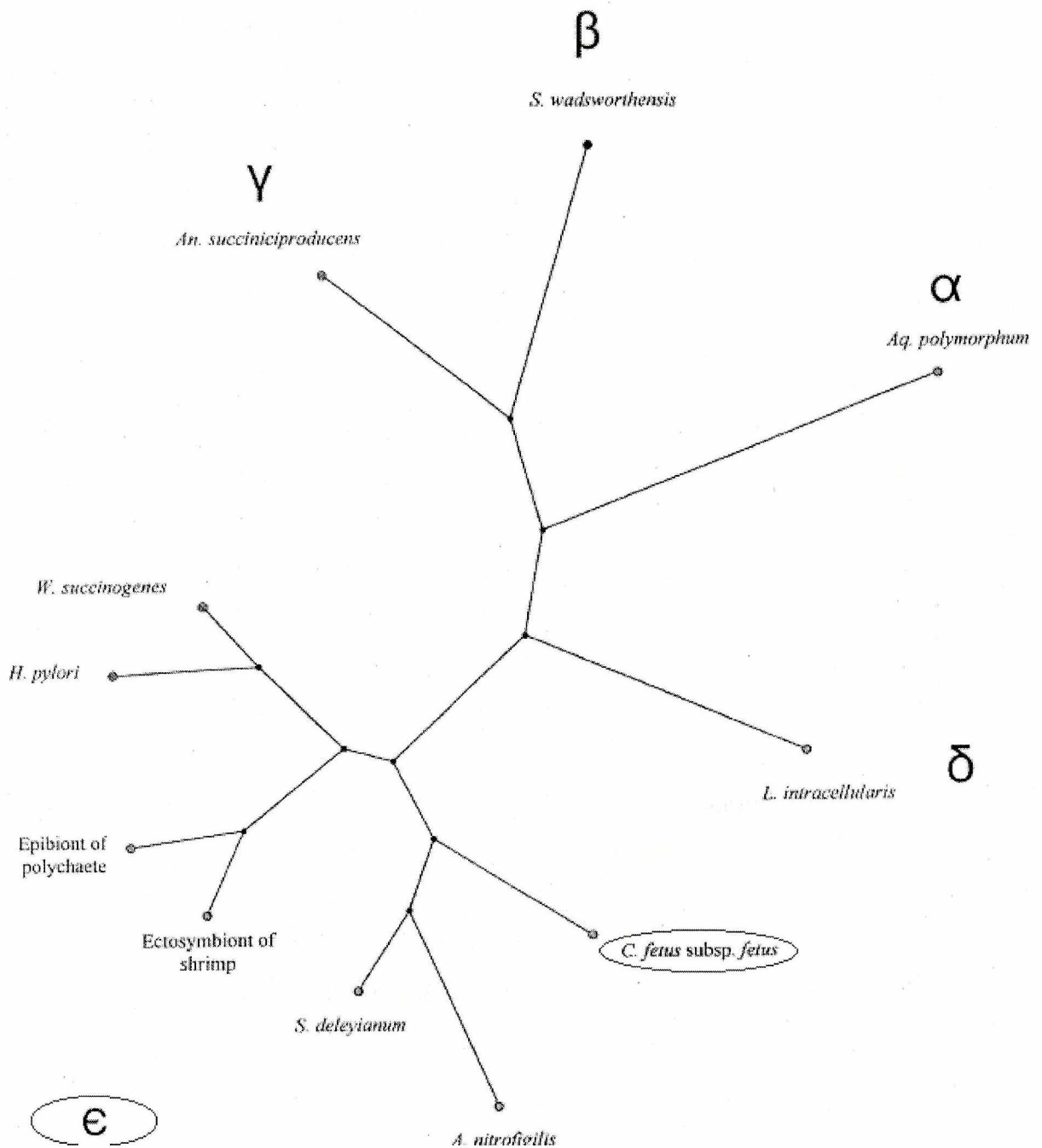


Figura 2. Árbol filogenético en base a la secuencia del 16S rRNA (On, 2001). División de las proteobacterias y la representación de algunos miembros de grupos, α- (*Aquaspirillum polymorphum*); β- (*Sutterella wadsworthensis*); γ- (*Anaerobiospirillum succiniciproducens*); δ- (*Lawsonia intracellularis*), y ε- (*Campylobacter fetus subsp. fetus*, *Arcobacter nitrospicilis*, *Sulfurospirillum deleyianum*, *Helicobacter pylori*, *Wolinella succinogenes*).

6.2. Especies de *Campylobacter*

A *Campylobacter spp.* comúnmente se le ha asociado como causante de enfermedades gastrointestinales. Aquí se incluye a *C. jejuni*, *C. coli*, *C. lari*, *C. upsaliensis* (Fields y Swerdlow, 1999), y tanto a *C. jejuni* como a *C. coli* se les ha asociado con el mismo síndrome clínico y siendo las especies aisladas frecuentemente en muestras provenientes de humanos (Fields y Swerdlow, 1999).

C. jejuni es una de las catorce especies reconocidas de campilobacterias y la mayoría de éstas se asocian con enfermedades en humanos (Fields y Swerdlow, 1999), más del 90% de las infecciones son causadas por *C. jejuni*, y las causadas por *C. coli* representa el resto. *C. lari* comprende menos del 1% de las cepas aisladas junto con otras especies, como *C. upsaliensis* y *C. fetus* que son observadas ocasionalmente en algunos aislamientos clínicos (Van Looveren *et al.*, 2001), por lo tanto, a *Campylobacter spp.* se ha aislado repetidas veces del cerdo y otras carnes, generalmente aceptándose que la especie predominante aislada de aves es *C. jejuni* mientras que los cerdos son colonizados principalmente por *C. coli* (Harvey *et al.*, 1999) siendo ambos causa común de infecciones gastrointestinales en humanos pero es raro (en menos del 1% de los casos) que causen septicemia y *C. fetus* raramente causa gastroenteritis en humanos e infrecuentemente enfermedades sistémicas (por ejemplo endocarditis, meningitis, artritis, peritonitis y sépsis) en hospederos inmunocomprometidos (Krause *et al.*, 2002).

La clave para la diferenciación de *C. jejuni* de *C. coli* es que la primera no tiene la habilidad de hidrolizar el hipurato (On, 2001) y que en suero inmune no se ha observado reacción cruzada de *C. jejuni* con *C. coli* o con *C. lari* en suero inmune (Nachamkin *et al.*, 1998).

Las especies que requieren hidrógeno como *C. conscisus*, *C. showae*, *C. curvus*, *C. rectus*, *C. gracilis*, *C. sputorum* y *C. hominis*, aparentemente se relacionan filogenéticamente (On, 2001) y a *C. conscisus*, *C. curvus*, *C. rectus* y *C. gracilis* se

les ha asociado principalmente con infecciones periodontales (Fields y Swerdlow, 1999) pero a *C. conscisus* se ha encontrado tanto en heces fecales de individuos con diarrea como en individuos aparentemente sanos, aunque se aisló por primera vez de la cavidad oral (On, 2001).

C. fetus se aísla principalmente en desórdenes reproductivos de bovinos, *C. hyointestinalis* Subsp. *intestinalis* es de origen entérico y *C. hyointestinalis* Subsp. *lawsonii* se encuentra en el estómago del cerdo (On, 2001) además de que varias especies dentro del género *Campylobacter*. (*C. fetus*, *C. hyointestinalis* y *C. mucosalis*) que se consideran patógenos tanto en humanos como en animales mientras que la especie *sputorum* es un habitante normal del tracto oral y genital (Vargas *et al.*, 2003).

La familia campilobacteracea comprende muy estrechamente a los géneros *Campylobacter* y *Arcobacter*, ambos se han aislado del trato reproductivo de los bovinos (Vargas *et al.*, 2003) como el *C. fetus*, bacteria microaerofila capaz de colonizar una variedad de sitios en la mucosa (Grogono-Thomas *et al.*, 2003) y que la cual se divide en dos subespecies (de Vargas *et al.*, 2002) que se distinguen por su distribución epidemiológica, pues tienen un alto grado de similitud genética (Vargas *et al.*, 2003): *C. fetus* subespecie *fetus* y *C. fetus* subespecie *venerealis* (Brooks *et al.*, 2002) que se distinguen por una variedad de técnicas (Grogono-Thomas *et al.*, 2003). A *C. fetus fetus* se le puede encontrar en el tracto genital de ganado y ovejas la cual puede causar infección del tracto genital de los bovinos y aborto esporádico (Vargas *et al.*, 2003).

La división en subespecies a *C. fetus* representa un problema para los veterinarios; la diferencia es que en bovinos y ovejas *C. fetus fetus* causa aborto y *C. fetus venerealis* causa infertilidad infecciosa, los que pueden estropear la economía especialmente donde es endémico (On, 2001), las dos subespecies de *C. fetus* son hábiles para colonizar el epitelio del hospedero en forma crónica y para resistirse a los sistemas de defensa natural (de Vargas *et al.*, 2002) y por lo tanto a las *C. fetus*

venerealis aislados son del serotipo A y las *C. fetus fetus* aislados son A o B (Brooks *et al.*, 2001). Por otra parte, también se le ha encontrado a *C. fetus venerealis* como causa de infección en el tracto genital en humanos aunque no son comunes (Vargas *et al.*, 2003) y se ha observado que la cepa 13823 (serotipo A) tiene una alta actividad pirogénica (Moran *et al.*, 1996).

En los casos de las infecciones venéreas más que en las infecciones postparto, los dos patógenos clásicos una bacteria Gram negativa móvil, *C. fetus* variedad *venerealis* y la otra un protozooario flagelado, la *Tritrichomonas foetus* están bien adaptados al tracto genital femenino y pueden persistir durante meses después de la infección coital. Ambos agentes no son invasivos (por ejemplo ellas habitan en el lumen uterino en el compartimiento extracelular), y pueden causar inflamación de mediana a moderada de la mucosa vaginal del útero y del tubo uterino (oviducto) (Bondurant, 1999).

6.3. Características metabólicas

Campylobacter crece bien de 37 °C a 42°C, aproximadamente la temperatura corporal del pollo (41°C a 42°C) (Altekruse *et al.*, 1999), y puede sobrevivir por varios meses en agua a una temperatura debajo de los 15°C (Enriquez *et al.*, 2001), además no fermentan ni oxidan a los carbohidratos. Y su falta de actividad bioquímica contribuye a la dificultad de diferenciarlo fenotípicamente, por lo que muchos aislamientos de *C.* requieren de condiciones microaeróbicas (aproximadamente 5% O₂ y 10% CO₂) para su crecimiento es decir que tienen requerimientos de crecimiento relativamente complicados (Fields y Swerdlow, 1999).

6.4. Cultivo

Algunas especies también necesitan una pequeña cantidad de H₂ para su óptimo aislamiento a partir de cultivos primarios o para su crecimiento. En la práctica esto se puede llevar a cabo por evacuación del aire de la incubadora y se reemplaza con una mezcla de gas de 10% CO₂, 5% H₂ y 85% N₂ (Fields y Swerdlow, 1999) y 5% de O₂

(Altekruse *et al.*, 1999) por lo que los procedimientos tradicionales para aislar a *Campylobacter* requieren de un medio complejo y un medio de incubación bajo en oxígeno (Wesley *et al.*, 1998).

El aislamiento de *Campylobacter spp.* se facilita cuando se usa un medio selectivo que contenga agentes antimicrobianos y agentes que eliminan el oxígeno. Esto disminuye el número de colonias que se filtran y el preenriquecimiento (elevación de la temperatura 36°C a 42°C por varias horas), la filtración o ambos, son usados en algunos laboratorios, para mejorar la identificación de los organismos de *C. jejuni* de muestras estresadas (por ejemplo alimentos de la tienda o mariscos expuestos al oxígeno) (Altekruse *et al.*, 1999).

Cuando se busca *C. jejuni* o *C. coli* de muestras de excremento se cultivan en un medio rico que contenga antibióticos para inhibir otros microorganismos e incubarlos a 37°C a 42° C bajo reducida tensión de O₂ (Fields y Swerdlow, 1999) y *C. fetus* no crece bien a 42°C y es susceptible a cefalotina presente en algunos medios selectivos usados para cultivos de heces fecales en humanos y animales (Baze y Bernacky, 2002).

El *Campylobacter* no crece debajo de los 30°C y su requerimiento para crecer son muy complejos (Madden *et al.*, 1998) y cuando estas bacterias se estresan entran en un estado no viable para cultivo, caracterizado por el canal de aminoácidos y mantiene intacta la membrana exterior pero inhabilita su crecimiento sobre un medio selectivo; como los organismos, de cualquier modo puede ser transmitido a los animales (Altekruse *et al.*, 1999).

En un estudio se encontraron en el agua serotipos similares a los encontrados en humanos ya que la supervivencia en agua fría es muy importante en el ciclo de vida de las campilobacterias (Altekruse *et al.*, 1999).

El aislamiento e identificación de especies de *Campylobacter* usando métodos convencionales de cultivo es tardado de (5 a 6 días) y laborioso (Bang, 1998) pero no es óptimo (Bondurant, 1999), pero se puede usar PCR como un método ideal para un análisis a gran escala (Duong *et al.*, 2001).

El desarrollo de un medio selectivo para *Campylobacter* es un punto crucial en su microbiología, permitiendo un cultivo rutinario y por lo tanto *C. jejuni* es más común que *C. coli* y representa cerca del 95% de todos los aislamientos (Fields y Swerdlow, 1999).

El tiempo optimo es de 2 a 24 horas usando el medio enriquecido de Preston (caldo) es de acuerdo a lo que observó Uyttendaele y Debevere en 1996 cuando en un estudio recuperaron *C. jejuni* de productos avícolas pero este medio da bajos índices de recuperación pero si permite aislamiento de un amplio rango de especies de muestras de ileon (Madden *et al.*, 2000) en el ciego, íleon y colon el contenido puede ser fácilmente removido para realizar un cultivo y monitorear a la parvada para saber el estatus de colonización por *Campylobacter* (Musgrove *et al.*, 2001).

El trabajo realizado por Atabay y Corry en 1998 con heces de ganado se encontró que el rayado directamente sobre mCCDA da pocos resultados positivos y que el enriquecimiento y/o filtración produce mucho más éxito (Madden *et al.*, 2000).

C. lari y *C. upsaliensis* son menos comunes que *C. jejuni* y *C. coli* ; sin embargo, la importancia de *C. upsaliensis* puede ser inapreciado debido a que no crece bien bajo condiciones adecuadas para aislar *C. jejuni*, *C. coli* y *C. lari* (Fields y Swerdlow, 1999).

6.5. Colección de muestras y transporte

Si es posible la muestra debe transportarse fría a 4° C, no congelada (Fields y Swerdlow, 1999) y presentarse en el laboratorio dentro de las 24 horas a su

colección, el tamaño de muestras colectadas debe ir en recipientes herméticos con una mínima exposición al oxígeno y a la desecación (Altekruse *et al.*, 1999), se puede usar como medio de transporte Cary-Blair (Oxoid), inclusive para *C. upsaliensis* (Altekruse *et al.*, 1999) cuando se intenta aislar *Campylobacter* de pacientes con diarrea la muestra ideal es excremento fresco transportado al laboratorio clínico dentro de dos horas tras su obtención y cuando el transporte requiere de más de dos horas las muestras requieren de un medio de transporte (Fields y Swerdlow, 1999) pero una muestra no puede ser procesada después de 24 horas ya que es probable encontrar un pequeño número de los organismos (Altekruse *et al.*, 1999).

6.6. Supervivencia en el medio ambiente

El *Campylobacter* es sensible al congelamiento, al secado (Bondurant, 1999), a condiciones ácidas (pH <5.0) y a la salinidad. La supervivencia de *C. jejuni* fuera del intestino es mediocre, y la reproducción no ocurre fácilmente (Altekruse *et al.*, 1999); inclusive no se ha aislado de casetas, cascarones, agua o alimentos durante las 2 a 3 primeras semanas de vida de las parvadas de pollos así como de muestras del medio durante este periodo (Bondurant, 1999), pero se cree que el medio es un reservorio muy importante para las infecciones por *Campylobacter* en parvadas de pollos (Petersen *et al.*, 2001a).

Las campilobacterias está ampliamente distribuidas en el medio ambiente y es que este género están adaptados a un extenso rango de nichos ecológicos a través de cadenas alimenticias (Gillespie *et al.*, 2002) por ejemplo a las aves silvestres así como las domésticas y animales de compañía, los cuales se conocen como reservorios de *Campylobacter spp.* y distribuyen la bacteria. Esta es una de las posibles causas de la contaminación del ambiente (Coker *et al.*, 2002), pero la fuente de contaminación de *Campylobacter* en las aves aún no es clara en condiciones ambientales, aunque se sabe que las campilobacterias pueden tener una viabilidad muy prolongada y frecuentemente se localizan en agua (Hald *et al.*, 2001a).

Campylobacter spp. se encuentran comúnmente en el medio porque su destrucción es imposible; la prevención en el transporte de alimentos de origen animal, en la reducción de la contaminación en el procesamiento en la planta, en el muestreo del personal y el cocinar con higiene son formas de reducir la infección (Fields y Swerdlow, 1999).

7. Patogénesis

La patogénesis de la infección por *Campylobacter* no es bien conocida, quizá debido en parte a la falta de un buen modelo animal (Fields y Swerdlow, 1999) y aunque se sabe que la patogenicidad microbiana se incrementa por mucho factores, pues algunas organismos usan múltiples mecanismos y complementarios para producir enfermedades en humanos (Nachamkin *et al.*, 1998), el conocimiento sobre la naturaleza, regulación y mecanismos de acción de los factores de virulencia, es indispensable para la prevención y tratamiento de las enfermedades infecciosas (Wassenaar, 1997) y es que se puede infectar experimentalmente a perros, gatos, ganado, ovejas pero solo les causa enfermedades leves (Enriquez *et al.*, 2001).

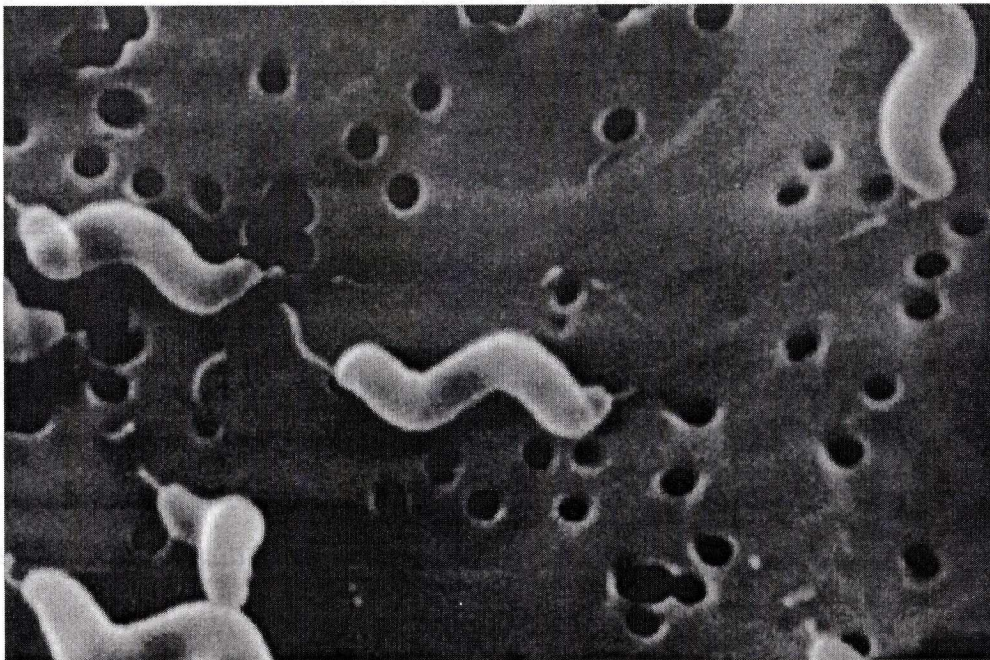


Figura 3. Microfotografía electrónica de *Campylobacter jejuni* (Altekruse *et al.*, 1999).

7.1. Dosis infectante

La ingestión de poco menos de 500 unidades formadoras de colonias (CFU) puede causar síntomas de enfermedades gastrointestinales en humanos, y los índices de ataque se correlacionan con el incremento de las dosis (Fields y Swerdlow, 1999) o cuando en forma experimental la inoculación o la ingestión se realizó con una suspensión buferada para reducir la acidez gástrica (Altekruse *et al.*, 1999) además de que, varios estudios, han mostrado que muy pocas dosis de *Campylobacter* son suficientes para colonizar el tracto digestivo de pollos de un día de edad (Bang *et al.*, 2003a).

7.2. Mecanismo de patogenicidad

Se han realizado muchos esfuerzos para aclarar el mecanismo de la patogenicidad de *C. jejuni* y su estrecha relación, aunque menos común en *C. coli*, con cuatro propiedades principales de la virulencia: motilidad, adherencia, invasión a la célula del hospedero y producción de toxinas (Wassenaar, 1997) y una vez que ocurre la colonización, otra de las posibles determinantes de virulencia es la adquisición de hierro, invasión a la célula del hospedero y de esta manera hay inflamación y secreción activa con rompimiento epitelial con pérdida de fluido seroso (Altekruse *et al.*, 1999).

La colonización e infección por parte de la bacteria es inicialmente dependiente de su interacción de la bacteria con la superficie del hospedero (Nachamkin *et al.*, 1998) lo que se sospecha que las determinantes de la patogenicidad son la quimiotaxis (Altekruse *et al.*, 1999), la motilidad por flagelos (Bang *et al.*, 2003b) los requieren para la unión y colonización en el epitelio intestinal (Altekruse *et al.*, 1999) ya que la adherencia bacteriana es por lo tanto necesaria para que el organismo pueda causar enfermedad (Nachamkin *et al.*, 1998).

7.2.1. Motilidad

El papel de la motilidad en la patogénesis del *C. jejuni* no está bien establecida, pero se sabe que no sólo es requerida para que la bacteria alcance el sitio de ataque sino que además es requerida para la penetración al interior de las células intestinales, aunque el papel exacto del flagelo en este proceso no está bien definido (Wassenaar, 1997). Además, así como otras especies de *Campylobacter*, *C. upsaliensis* es móvil ya sea por su flagelo único o por sus flagelos bipolares, y también se sabe que los antígenos flagelares presentan reacción cruzada poderosa entre las especies de *Campylobacter* (Nachamkin *et al.*, 1998).

7.2.2. Adherencia

Se conoce poco de la naturaleza exacta de la interacción ave-patógeno (Barrow y Page, 2000) pero la presencia o ausencia de las estructuras de la fimbria recién descubiertas en la superficie de la bacteria no influyen en la adherencia *in vitro* pero es significativa para la colonización de la porción intestinal del conejo por lo que podemos decir entonces que la adherencia de la bacteria a la superficie epitelial es probablemente una determinante importante para la colonización y puede incrementar la concentración local de los productos secretados por la bacteria. La adhesión ha sido estudiada *In vitro* pero las adhesinas específicas, en el flagelo o en el cuerpo de la bacteria, no han sido bien identificadas (Wassenaar, 1997).

Se ha sugerido que la ligadura de muchas bacterias patógenas a las células fagocíticas es un determinante importante de la virulencia y que previene a la bacteria que coloniza de ser barrida por fuerzas mecánicas de limpieza como la peristalsis y el flujo de los fluidos, esta ligadura es el primer prerrequisito para entrar dentro de las células del hospedero y por lo tanto puede proteger al microorganismo de las respuestas humorales y de la inmunidad celular (Bang *et al.*, 2003b).

Se ha propuesto que la habilidad de ligarse al epitelio y a otras células, es el paso esencial para la producción de la enfermedad por parte de *C. jejuni* así como por un

buen número de otras bacterias patógenas intestinales (Bang *et al.*, 2003b) incluso, Megraud *et al* reportaron que la cepa 16 CNW se adhería a la monocapa celular del endotelio en una manera similar a otras *C. spp.* (Nachamkin *et al.*, 1998).

7.2.3. Invasión

La invasión del epitelio celular del hospedero por algunos organismos da acceso a ambientes ricos nutrientes en ambientes y también es usada para evitar la respuesta inmune del hospedero (Nachamkin *et al.*, 1998), y es que después de la ingestión, *C. spp.* coloniza el íleon distal y el colon vía penetración de la mucosa intestinal o por adhesión a las superficies de las células intestinales (Fields y Swerdlow, 1999); inclusive existen reportes de que *Campylobacter* induce infecciones gastrointestinales en humanos y en monos, indicando que el organismo penetra en la mucosa y entra en el torrente sanguíneo (Baze y Bernacky, 2002). Sin embargo, los niveles de invasión detectados *In vitro* son normalmente bajos: menos que del 1% de las bacterias administradas invaden una monocapa de células en cultivo, y la destrucción intracelular eficiente de la bacteria se produce (Wassenaar, 1997) un daño que consiste en interrumpir la absorción intestinal y producir daño asociado a una infiltración inflamatoria (Fields y Swerdlow, 1999).

7.2.4. Los LPS y su papel en la patogénesis

Está demostrado que los LPS de *Campylobacter* juegan un papel importante en la patogénesis de la enfermedad causada por este organismo (Brooks *et al.*, 1996) y la variación fenotípica en los LPS o LOS sugiere que es un mecanismo de virulencia para varias bacterias y puede jugar un papel importante en la invasión de la defensa inmune del hospedero (Brooks *et al.*, 2001).

Las proteínas de la capa superficial (SLPs) son esenciales para la inducción de aborto por *C. fetus* subespecie *fetus* en ovejas experimentalmente retadas y hay estudios indican que las proteínas de la capa S son aparentemente esenciales para la colonización y/o translocación para la placenta pero no se requiere para mediar el

daño fetal y que la variación de la capa S pueda ocurrir en la cepa recA (Grogono-Thomas *et al.*, 2003) y una proteína cristalina sobre la superficie (capa-s) que se le ha asociado con la virulencia de la cepa de *C. fetus* y el mecanismo por el cual la bacteria causa infecciones sistémicas que no se han definido (Moran *et al.*, 1996).

Los lipopolisacáridos de los antígenos O son básicamente el serotipo termolabile de *C. fetus* y dos serotipos termoestables principalmente designados A y B (Brooks *et al.*, 2001) pero aun así se sabe poco acerca de la interacción hospedero-patógeno durante las infecciones por *C. fetus fetus*, inclusive para Grogono-Thomas *et al.* (2003) el papel de las SLPs en la patogénesis de *C. fetus* subsp *fetus* en ovinos es un enigma.

7.2.5. Genes involucrados en la patogénesis

Los genes involucrados en la virulencia de *Campylobacter* son *cdt*, *cdtA*, *cdtB*, *cdtC*, *cadF*, *ceuE*, *virB11*, *flaA*, los genes de la flagelina se les ha caracterizado los determinantes de la virulencia de *C.* y es que la genética molecular de *C.* no se ha estudiado extensivamente, y la patogénesis de la infección por *Campylobacter* no está clara todavía (Bang *et al.*, 2003b). Pero si se puede serotipificar en base al método de tipificación del gen flagelina (tipificación –Fla) (Bang *et al.*, 2003a).

Un gen implicado en la virulencia de *Campylobacter* se llama *ceu E*, que codifica una lipoproteína (componente de una proteína dependiente ligada al sistema del transporte sideroforo de la enterocolina) y recientemente se ha involucrado al plásmido pVir en la patogénesis de *Campylobacter*. También al gen *fla A* se le ha involucrado en la colonización de *C.* pero uno de los factores putativos de virulencia en la membrana externa es una proteína de 87 KDa, *Cad F* a la que se le ha identificado como una adhesina de *Campylobacter* (Bang *et al.*, 2003b).

7.3. Producción de toxinas

Campylobacter spp. produce diferentes tipos de toxinas incluyendo toxinas similares a las de *Vibrio cholera*, Shiga toxina y hemolisinas y el daño del epitelio intestinal es el resultado de la invasión, la producción de toxinas, la inducción de los mediadores de la inflamación del hospedero o de algunas combinaciones de estos fenómenos (Fields y Swerdlow, 1999), con lo que plantea que la producción de toxinas es usada por algunas bacterias para causar daño a los células eucarióticas, por lo que es preciso conocer el papel de algunas toxinas (Nachamkin *et al.*, 1998) además de que se les considera como factores importantes para la patogénesis de la enteritis por *Campylobacter* (Wassenaar, 1997).

7.3.1. Enterotoxinas

Las enterotoxinas son definidas como proteínas secretadas con la capacidad para dañar a las células hospederas y elevar los niveles intracelulares de AMP cíclico; los prototipos de enterotoxinas (también llamadas toxinas citotóxicas) como la toxina de *Vibrio cholera* (CT) y su estrecha relación con la toxina lábil al calor de *Escherichia coli* (LT). CT y LT comprenden dos subunidades: la subunidad grande A, que tiene una actividad enzimática, y la subunidad pequeña B, que se presenta con un pentámero y contribuye a ligarse a la actividad del receptor y de la que se puede decir que la es inmunodominante (Wassenaar, 1997).

Después de ligarse a los receptores celulares de los gangliósidos GM1, la subunidad A es transportada al interior de la célula, seguida de una activación proteolítica, bloqueando el sistema regulador de la adenil ciclase por ribosilación del ADP. Como resultado los niveles elevados intracelulares del AMPc, y los cambios en el flujo de iones causan exceso en las secreciones de fluídos que dan como resultado una diarrea acuosa. Las estructura principales de las subunidades de la CT y LT se consideran homólogos y las toxinas comparten epitópos inmunológicos (Wassenaar, 1997).

La actividad de las enterotoxinas puede ser demostrada In vitro por la elongación de la exposición de cultivos celulares de ovarios de hámster chino (CHO) o rodeado de células tumorales adrenales de ratón (Y-1) o por medición de los niveles de AMPc por exposición a células y las citolisinas pueden después detectarse por la actividad virtual lítica en los eritrocitos, por lo cual se conocen como hemolisinas (Wassenaar, 1997).

En Costa Rica, las cepas positivas a enterotoxinas son aisladas principalmente de pacientes con diarrea acuosa mas que de pacientes con diarreas inflamatorias, lo que refleja la diferencia entre cepas, siendo que las cepas enterotoxigénicas pueden ser predominantes en pacientes que sufrieron diarreas acuosas (Wassenaar, 1997). Por otra parte el reporte de la frecuencia de la producción de enterotoxinas varía ampliamente en todos sus aislamientos. Las altas frecuencias se han encontrado en aislamientos clínicos en Bélgica, los EUA, Sudáfrica y México (Wassenaar, 1997).

7.3.2. Citotóxicas

La producción de enterotoxinas provoca diarrea de tipo acuoso o también diarrea inflamatoria sanguinolenta debido a la producción e invasión de las citotoxinas hemolíticas y es que hace poco se ha reconocido que algunas cepas de *Campylobacter* son hemolíticas (Wassenaar, 1997).

Varias citoxinas de *Campylobacter* se han identificado pero sólo se ha profundizado en la toxina citoletal distendida (CDT), la cual se ha detectado en varias especies de *Campylobacter* y se ha observado que causa bloqueo del ciclo celular en varios tipos de células, indicando que la acción de las CDT es diferente de las toxinas de otras bacterias y es que los genes de *cdt* de *Campylobacter* se han clonado e identificado (Bang *et al.*, 2003b) pero la función de las proteínas *cdt* no se conocía hasta el año 2001 (Bang *et al.*, 2001).

De los títulos de *C. coli* de muestras de humanos, aves, ganado y animales salvajes se reporta que producen muy baja o nula toxina CDT, pero de los *C. coli* aislada de cerdos producen altos títulos de CDT lo cual indica que puede haber una adaptación por parte de la especie de *Campylobacter* en cerdos y falta profundizar en el tema (Bang *et al.*, 2003b).

En un estudio realizado por Bang D. D., *et al*, en el 2001 confirmaron la ocurrencia de *C. jejuni* y *C. coli* en pollos indican que los genes CDT pueden estar presentes en ambas cepas; el papel de CDT en la Campilobacteriosis aún es cuestionable pero se sabe que la CDT causa una distensión progresiva celular y por último la muerte del hamster chino (CHO) las células vero, HEp - 2, HeLa y Caco - 2 (Bang *et al.*, 2001). CDT causa una distensión celular progresiva y finalmente la muerte en células Vero, HEp - 2, HeLa y Caco - 2 en el ovario de hámster chino.

Las citotoxinas con actividad intracelular, generalmente se ligan a las células y son procesadas una vez que alcanzan el citoplasma de la célula. En ese momento, hay diferentes mecanismos de toxicidad de los cuales dos son predominantes: la inhibición de las síntesis de las proteínas celulares y de la formación de los filamentos de actina, y mecanismo de acción citotóxica en la formación de poros en la membrana blanco (Wassenaar, 1997).

Se ha observado (Wassenaar, 1997) que algunos aislamientos clínicos de *C. jejuni* de diarrea acuosa y sanguinolenta y una cepa obtenida de un paciente asintomático pueden inducir hepatitis en ratón, lo que sugiere la presencia de hepatotoxinas.

En México, pacientes infectados con cepas toxigénicas más frecuentemente sufren diarrea acuosa y no sanguinolentas, mientras que los portadores asintomáticos son más frecuentemente infectados con cepas no toxigénicas (Wassenaar, 1997).

7.4. Características inmunológicas

La fisiopatología y los mecanismos de defensa del hospedero a la infección por *C. jejuni* aún no se ha entendida del todo, pero algunas evidencias clínicas y experimentales sugieren que la respuesta inmune humoral es de particular importancia, aunque *C.* no es la típica bacteria extracelular, a pesar de que puede sobrevivir en el interior de los fagocitos y que la fagocitosis puede prolongar su viabilidad de todos modos se sugiere que la respuesta inmune humoral es un control para las infecciones por este patógeno (Abram *et al.*, 2000).

La ausencia de la respuesta humoral contra ciertos factores bacterianos es indicativo de que los factores no se expresan *In vivo* o que estos no son inmunogénicos o no son accesibles al sistema inmune del hospedero. Igual que los factores del silencio inmunológico, esto puede o no ser importante para la patogénesis (Wassenaar, 1997)

En la exposición previa a *C. jejuni* la salud y la edad del hospedero y la inmunidad humoral específica influyen en las consecuencias clínicas de la infección (Altekruse *et al.*, 1999), por ejemplo, en países en desarrollo como es Bangladesh, Thailandia, República de África central y México, en adultos y niños saludables es constante la exposición a los antígenos a *Campylobacter* en el medio ambiente lo que trae como consecuencia que los anticuerpos de *C. spp* en suero se está desarrollado en la vida temprana de niños en países en desarrollo y que los niveles de los anticuerpos son más altos en estos niños que en niños de países desarrollados como los Estados Unidos (Coker *et al.*, 2002).

Usualmente con el incremento de edad se incrementa el nivel de anticuerpos por lo que en estudios tempranos de vida (primeros 6 meses) los niveles de inmunoglobulina (Ig) A, IgG e IgM en respuesta a la infección por *Campylobacter* son mínimos, pero se ha observado que más tarde, se incrementa en respuesta a la infección y la pobre respuesta serológica durante los primeros 6 meses de vida

pueden ser la principal respuesta a *Campylobacter* o por la presencia de anticuerpos maternos vía placenta o por leche materna (Coker *et al.*, 2002).

La respuesta inmune a la infección por *Campylobacter* es similar a la de otras enfermedades infecciosas y los niveles de IgG y de IgM en suero se elevan en respuesta a la infección, principalmente después de 3 a 4 semanas y después declina, pero los niveles de IgA en suero aparece durante las primeras semanas de la infección y caen rápidamente, también las IgA pueden detectarse en las heces y orina de algunos pacientes con infección y aparecen o se detectan solo durante las primeras semanas después de la infección aguda (Nachamkin *et al.*, 1998).

Se encontró que la inflamación es mediada por una variedad de factores solubles incluyendo las citocinas. Las infecciones bacterianas sistémicas, la sepsis, y la falla en múltiples órganos está rápidamente involucradas y que la circulación aporta numerosas citocinas, pero que pueden servir como marcadores para la presencia de infecciones bacterianas y pronosticar discutible de los restos. La inflamación está mediada por una variedad de factores solubles incluyendo las citocinas se encontró que la infección bacteriana sistémica, la sepsis y la falla orgánica múltiple involucran un rápido ataque y una circulación estable de numerosas citocinas, pero todavía es controversial si las citocinas sirven como marcadores de una infección bacteriana prolongada y su prognosis (Abram *et al.*, 2000).

C. jejuni no estimula la producción de IL - 6, (Abram *et al.*, 2000) pero si estimula la secreción de interleucina 8 por las células especializadas del intestino, un fenómeno que es una característica emergente de la respuesta inflamatoria a los patógenos bacterianos (Fields y Swerdlow, 1999) y es que debido a que TNF- α e IL - 6 son típicos de la multifuncionalidad de las citocinas involucradas en la regulación de la respuesta inmune como la hematopoyesis y la inflamación (Abram *et al.*, 2000).

Se sabe que el interferón gamma (IFN- γ) incrementa en las células nucleadas la expresión de MHC clase I y II y que estimulan algunas funciones efectoras de los

fagocitos mononucleares. Esta parece ser la principal función in vivo para la activación de los macrófagos para la destrucción de patógenos intracelulares como *Mycobacterium*, *Leishmania* o *Listeria* pero no se ha evidenciado en *Campylobacter* (Abram *et al.*, 2000).

Vargas, *et al* en el 2002 sugirieron que las infecciones persistentes son por el cambio de los epítomos superficiales en la bacteria que son los que hacen que se evadan las defensas del hospedero (de Vargas *et al.*, 2002) y es que la diversidad antigénica se ha observado dentro del centro de los oligosacáridos, una región que generalmente está muy conservada en las *Enterobacteriaceae* (Fields y Swerdlow, 1999). Es esta diversidad en la antigenicidad la que se cree permite al patógeno mantenerse en un ambiente inmunológicamente hostil, sin embargo es la extensión de la diversidad antigénica limitada por ocho proteínas la que se expresan (Grogono-Thomas *et al.*, 2003).

Schurig *et al* reportaron que en el ganado la inmunización sistémica con células muertas da como resultado elevados niveles de IgG tanto en el suero como en el útero y los fluidos vaginales, lo que induce protección contra subsecuentes infecciones y elimina infecciones crónicas en el tracto reproductivo de la hembra; por lo tanto, esto prueba que la vacunación del ganado es prueba que puede ser una alternativa eficiente para el control de la campilobacteriosis (de Vargas *et al.*, 2002)

La persistencia de la bacteria en el tracto genital bovino infectado puede estar asociada con fallas en los mecanismos de defensa contra la infección por *Campylobacter* durante las infecciones naturales, la inmunidad local destruye a los microorganismos lentamente, dejando mas pronto al útero sin infección que a la vagina, esto ocurre porque la respuesta predominantemente humoral contra *C. fetus* con IgA en la vagina y con IgG en el utero; IgA puede neutralizar, pero no opsonizar a *C. fetus* aunque las IgG tiene ambas funciones. (de Vargas *et al.*, 2002). Los anticuerpos IgA pueden detectarse en las heces y orina de algunos pacientes con

infección y aparecen o se detectan solo durante las primeras semanas después de la infección aguda (Nachamkin *et al.*, 1998)

Durante la persistencia de la bacteria en el tracto genital la variación en la expresión del SAP causa cambios antigénicos debido a las modificaciones en los epítomos dominantes ; Eaglesome, García, Blaser *et al.* reportaron que la habilidad de la bacteria para expresar estas proteínas se cambian después de pasajes sucesivos en medios artificiales, produciendo mutaciones espontáneas menos virulentas para inocularlas en ratón (de Vargas *et al.*, 2002).

Varias SAP han sido purificadas y caracterizadas bioquímicamente. Un aspecto peculiar de las proteínas superficiales de *C. fetus* es que realmente cada bacteria puede producir arriba de tres proteínas diferentes con masas moleculares que varían de 97 a 149 Kda, pero usualmente una de estas proteínas es la prevalente (de Vargas *et al.*, 2002).

Similarmente, la cepa de *C. fetus* que causa infertilidad en bovinos es la capa S, que hace que el organismo resista a la fagocitosis y canalicé la actividad bactericida del suero, aunque la capa S esta involucrada en evadir los mecanismos de defensa en estas dos bacterias, lo papeles precisos de las dos capas S son totalmente distintas (Wang *et al.*, 1998)

Las infecciones extraintestinales de *C. fetus* se han asociado con unas proteínas que tiene en la superficie que son mediadoras tanto de la resistencia al complemento y tiene una variación antigénica en varios hospederos mamíferos (Kanj *et al.*, 2001)

8. AISLAMIENTO Y TIPIFICACIÓN

Hoy en día, la tipificación de *Campylobacter spp* es una labor intensa y su uso se limita exclusivamente a pocos laboratorios de referencia (Altekruse *et al.*, 1999) y aunque se sabe que el organismo se aísla de deyecciones y de sangre (Fields y

Swerdlow, 1999), su aislamiento es difícil por el medio nutricional para su crecimiento y por sus requerimientos atmosféricos (Vargas *et al.*, 2003).

Comúnmente se usan tres métodos de serotipificación para identificar a *C jejuni*; 1) el esquema de antígeno somático O termoestable (Pender); 2) el esquema del antígeno termolábil (Brooks *et al.*) y 3) la adaptación del método de Pender sobre un poco de aglutinación pasiva de los antígenos O somáticos (Fields y Swerdlow, 1999), pero no hay una técnica establecida para la subtipificación de *C. jejuni* (Altekruse *et al.*, 1999), aunque, la subtipificación de *Campylobacter* se puede hacer identificando a los serotipos más implicados de *C. jejuni* que son O: 19 y O: 41 (Fields y Swerdlow, 1999).

Las cepas aisladas de humanos y de pollos están fenotípica y genotípicamente correlacionadas, confirmando que los pollos son una fuente importante de campilobacteriosis, tanto en los países desarrollados como en los países en vías de desarrollo (Harvey *et al.*, 1999; Coker *et al.*, 2002). Así, en los países desarrollados, los métodos de biotipificación y serotipificación se han usado para subtipificar a *C. jejuni* y *C. coli* (Coker *et al.*, 2002); algunos *C. jejuni* aislados son negativos a hipocariasa, esta hace que la diferenciación sea imposible. Sin embargo, la diferenciación *C. jejuni* y *C. coli* se puede realizar por una prueba bioquímica de hidrólisis de hipurato (Fields y Swerdlow, 1999; Duong *et al.*, 2001).

Se han desarrollado varios proyectos de tipificación se han desarrollado, con base en la secuencia de fla A, que codifica la flagelina; aunque hay evidencias recientes que sugieren que este locus no puede representar el total del genoma (Altekruse *et al.*, 1999), pero aún así, la caracterización por restricción de PCR fragmentos largos polimorfismo de fla A, que generalmente codifica la flagelina (PCR- RFLP) y por análisis o por la secuencia de DNA, también se han usado para la subtipificación (Fields y Swerdlow, 1999). Algunas diferencias en la combinación de la subtipificación se basan en el ADN, y se han desarrollado por ejemplo la de Campo

de pulso o pulso de campo en gel de electroforesis (PFGE) y la amplificación al azar de DNA polimórfico (RAPD) (Altekruse *et al.*, 1999).

El método de PCR se aplica principalmente a muestras de alimentos y en una forma rápida con la cual se pueden identificar los alimentos contaminados. Además de este método, se puede usar la prueba basada en la detección de la secuencia 16SrRNA u otros marcadores genéticos (Fields y Swerdlow, 1999).

C. fetus Subsp. *fetus*, *C. subsp. Venerealis* y *C. hyointestinalis* Subsp. *lawsonii* también tienen similitud genotípica y fenotípica (On, 2001), Las colonias en placas de agar sangre tienen una forma redonda, del tamaño de una punta de alfiler, son grisáceas o translúcidas y las poblaciones pueden ser observadas cuando el organismo crece en medios húmedos y su crecimiento en caldos requiere la suplementación con sangre de oveja o con suero fetal de oveja (Nachamkin *et al.*, 1998).

Se han encontrado grandes proporciones de *Campylobacter* en el ciego, íleon y colon (Musgrove *et al.*, 2001) y otras en la cavidad oral, aunque *C. hominis* se ha encontrado sólo en intestino de humanos y *C. sputorum* en el tracto reproductivo y entérico de varios animales de producción, pero debido a que *C. fetus* se reconoció como un patógeno importante causante de aborto infeccioso e infertilidad, la identificación de *Campylobacter* como causa de enfermedad entérica en el hombre aumentó el interés tanto de clínicos como de veterinarios (On, 2001), y es que *C. fetus fetus* además de causar abortos esporádicos en los bovinos y aborto enzoótico en ovejas, ocasionalmente causa infecciones sistémicas e intestinales en humanos, particularmente en individuos inmunodeprimidos (Brooks *et al.*, 2001).

En muchos países desarrollados, es común que *C. jejuni* cause infecciones agudas (p. ej., diarreas) en humanos, aislándose con mucha frecuencia en niños tanto enfermos como sanos (Wassenaar, 1997) Esto esta relacionado con el hallazgo de serotipos en el agua similares a los encontrados en los humanos, debido a que, la

supervivencia en el agua fría es muy importante en el ciclo de vida de las campilobacterias (Altekruse *et al.*, 1999).

Se han identificado a los serotipos HS24, HS46, HS54 y HS59, como los serotipos de *C. coli* más comúnmente encontrados en los cerdos y los serotipos HS24 y HS46 se han aislado más de muestras clínicas de los humanos (Bang *et al.*, 2003b).

Los mAbs para el antígeno O de la región central de los LPS, es segura para la presentación de serotipificación de *C. fetus* aislada, que también se encuentra en las bacterias Gram negativas y se puede confundir con una infección por *Salmonella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria meningitidis* y otras bacterias (Brooks *et al.*, 2002).

Las cepas de *C. fetus venerealis* son serotipo A mientras que *C. fetus fetus* puede ser serotipo A o B y es la diferencia en los LPS, el antígeno O son que básicamente para el esquema de serotipificación termoestable y dos serotipos designados A y B (Brooks *et al.*, 2002) esto se realiza en muchos laboratorios de diagnóstico, pero sin embargo cuentan con datos epidemiológicos, características morfológicas de la bacteria y un limitado número de pruebas fenotípicas (Vargas *et al.*, 2003).

9. Diagnóstico

Aproximadamente, la mitad de los pacientes con Campilobacteriosis confirmados en el laboratorio, reportan una historia de diarrea con sangre, para lo que existen numerosas pruebas para la identificación de *C. jejuni* a partir de muestras clínicas, sin embargo, los laboratorios pueden elegir la forma de manejo de las muestras (Altekruse *et al.*, 1999).

Una de las pruebas para la identificación de *C. spp* a partir de muestras es el chapado de Ag directo, por competir durante su enriquecimiento con otros miembros de la microflora presentes en el contenido cecal (Altekruse *et al.*, 1999; Musgrove *et*

al., 2001) y aunque, es costoso, es efectivo; sin embargo, la sensibilidad de la prueba puede ser reducir (Altekruse *et al.*, 1999).

La identificación por el método tradicional de la caracterización fenotípica (hidrólisis de hipurato), es laboriosa y consume un tiempo de 2 a 3 días (Bang *et al.*, 2001), por lo que se requieren métodos alternativos para la detección que sean rápidos, fáciles de aplicar, menos laboriosos, y convenientes para la investigación epidemiológica a gran escala (Bondurant, 1999). Se ha propuesto la técnica de la PCR para identificar a *C. spp.*, y obtener resultados en 10 a 15 horas en sangre (Bondurant, 1999; Bang *et al.*, 2001), pero para detectar *C.* directamente de las heces fecales de pollo puede tardarse hasta 24 horas (Bang, 1998). Además se puede utilizar para pruebas en fuentes como el agua, algunos productos lácteos, carne de pollo y en las parvadas de aves. El método permite la detección no sólo de bacterias vivas sino también de formas no cultivables y de células muertas (Bondurant, 1999; Duong *et al.*, 2001).

La técnica de anticuerpos fluorescentes (FATS) es muy usada por la rápida presentación de muestras prepuciales de toros por la presencia de *C. fetus* (Brooks *et al.*, 2002) y en recientes investigaciones se han desarrollado técnicas moleculares de subtipificación genética; estos métodos incluyen electroforesis por pulsación en campo en gel (PFGE), análisis de Restricción de fragmentos largos polimorficos de fla por PCR (RFLP), ribotipificación y analisis de ADN polimórfico amplificado al azar (Duum *et al.*, 1999), debido a que el análisis de polimorfismo de restricción de extensión de fragmentos separados por un campo pulsador con electroforesis en gel (PFGE) ha prosperado para aplicarse en la caracterización de *C. fetus fetus* (Vargas *et al.*, 2003). Aunque *C. fetus* puede causar gastroenteritis en humanos, la incidencia de la infección no puede ser estimada por la rutina de cultivo fecal y las técnicas usadas comunes (Baze y Bernacky, 2002)

Se ha encontrado que un método basado en la amplificación de una región variable del gen de la 23S rRNA, seguida de la digestión con restricción de dos enzimas (análisis y restricción de enzimas / reacción en cadena de la polimerasa (PCR/REA),

es fácil para desarrollar y parece conveniente para la investigación de familias de Campilobacterias termofílicas (Engvall *et al.*, 2002) pudiéndose usar un juego de primers que se usa para la detección sólo de especies de *Campylobacter* o varios juegos de primers que puedan sumarse en la detección múltiple por PCR simultánea de varias especies de *C.* (Lund *et al.*, 2003). Por ejemplo, *C. jejuni* y *C. coli* no se diferencian y son simplemente reportados como *C. jejuni /C. coli* , por lo cual se han desarrollado pruebas múltiples como la PCR para identificar y diferenciar *C. Jejuni* y *C. coli* en heces fecales de ganado y alimentos (Wesley *et al.*, 1998).

El aislamiento de ADN con un Kit comercial de Roche para sangre, células y tejidos, se basa en bandas magnéticas y funciona muy bien con muestras fecales; además el procedimiento es simple, rápido y conveniente por ser automático. Combinado con el amplificador de PCR usando una mezcla de PCR para promega con la adición de BSA el problema inhibitorio en el material se reduce grandemente (Lund *et al.*, 2003) y para tipificar *Campylobacter* se puede usar la prueba de amplificación polimórfica al azar del ADN (RAPD) y para subtipificar se usa la de la reacción en cadena de la polimerasa- restricción de fragmentos polimórficos longitudinales (PCR - RFLP) (Madden *et al.*, 1998). Un método independiente de cultivos en células es en ELISA. Los gangliósidos GM1 son fijados en la fase sólida para ligar enterotoxinas, que pueden ser detectadas por antisueros específicos (Wassenaar, 1997)

El uso de pruebas fenotípicas tradicionales para la diferenciación e identificación de especies de Campilobacterias es a menudo difícil por el hecho de que esta bacteria es complicada y posee pocas diferencias en las características bioquímicas, por ejemplo: la prueba de hidrólisis hipurato la cual es una prueba fenotípica comúnmente usada en la rutina de diagnóstico, es incapaz de identificar *C. jejuni* según un estudio que realizó Engvall (2002).

En muestras de aves los métodos de cultivo convencionales para la detección de *Campylobacter* son difíciles porque este organismo es de crecimiento complicado y lento ya que requiere de atmósfera de incubadora. El diagnóstico de laboratorio de

Campylobacter es costoso, laborioso y muy tardado (Lund *et al.*, 2003) puede hacerse en deyecciones frescas por detección del microorganismo en microscopio por microscopía de campo oscuro, notando las características de coma, espiral y rápida motilidad (Fields y Swerdlow, 1999).

El conteo de *C. jejuni* frecuentemente excede los 10^3 por 100 g en la piel y vísceras con niveles particularmente altos niveles de contaminación (Altekruse *et al.*, 1999). En el ciego puede contener de 10⁴ a 10⁷ cfu de *C. spp.*, por g de contenido. Sin embargo, el tracto intestinal no es el único sitio del pollo frecuentemente contaminado con este organismo (Musgrove *et al.*, 2001).

En contraste, una técnica molecular para analizar las parvadas de aves, debe ser barata, rápida y de gran valor que facilite estrategias de intervención en la granja para abatir los niveles (Lund *et al.*, 2003) la técnica de placa *directa* es adecuada para la identificación de *C.* en el buche y ciego del pollo, además permite la conteo de las muestras (Musgrove *et al.*, 2001) aunque también los niveles de especies de *C.* se pueden medir por caracterización convencional fenotípica y PCR (Bang *et al.*, 2001).

10. Transmisión

De acuerdo a datos microbiológicos existen diferencias tanto en la prevalencia de las especies de *Campylobacter* como entre la variedad de los subtipos, y además, por las diferentes fuentes infección, en los que se incluyen diferentes especies animales, los alimentos y el agua (Gillespie *et al.*, 2002).

En el norte de Irlanda desde 1990, se ha reportado el incremento en el número de brotes por *Campylobacter*, siendo la principal causa de esto los alimentos contaminados (Madden *et al.*, 1998). Por lo tanto, la Campilobacteriosis en el hombre, es causada principalmente por el consumo de alimentos de origen animal contaminados (Altekruse *et al.*, 1999; Duong *et al.*, 2001; Engberg *et al.*, 2001;

Enriquez *et al.*, 2001); sin embargo, no es la única fuente de infección, por lo que resulta difícil definir la causa predominantemente de la infección en humanos (Madden *et al.*, 2000).

Los principales mecanismos de transmisión de *Campylobacter* al hombre son los siguientes: por contacto directo con animales infectados como son perros y gatos, particularmente mascotas jóvenes o mascotas con diarrea (Altekruse *et al.*, 1999; Kanj *et al.*, 2001); a través de la leche contaminada o cruda; por consumo de otros alimentos como el hígado y los alimentos mal cocidos (Hudson *et al.*, 1999; Kanj *et al.*, 2001; Krause *et al.*, 2002) y particularmente por la carne de pollo (Van Looveren *et al.*, 2001).

En la mayoría de los casos de Campilobacteriosis humana en los países desarrollados como en los EUA, la fuente principal de infección son los pollos, la leche cruda y las aguas superficiales no tratadas (Hald y Madsen, 1997; Harvey *et al.*, 1999; Harvey *et al.*, 2000; Harvey *et al.*, 2001). El contagio de persona a persona se ha presentado en casos secundarios asociados con los brotes (Hudson *et al.*, 1999). Otros factores de riesgo en brotes esporádicos, incluyen al agua de bebida no tratada, viajar al extranjero, comer barbacoa de cerdo o salchichas, beber leche de botes picoteados por aves y carne mal cocida (Altekruse *et al.*, 1999; Van Looveren *et al.*, 2001) o leche cruda que también es un factor de riesgo ocasional (Vellinga y Van Loock, 2002).

Campylobacter spp. se ha aislado de carne cruda de res, ternera, cerdo, cordero, pollo, huevos y alimentos mal cocidos (Fields y Swerdlow, 1999; Harvey *et al.*, 1999; Harvey *et al.*, 2001), además de que se han reportado brotes por *Campylobacter* atribuidos frecuentemente a los productos de mar como las almejas crudas contaminadas (Hudson *et al.*, 1999), ya que se ha demostrado que *Campylobacter* puede estar presente en mariscos y en aguas superficiales (Hudson *et al.*, 1999).

Respecto a la leche y carnes crudas, estas se contaminan durante la producción con las heces fecales de los bovinos afectados con *Campylobacter spp.* y se vuelven portadores de bacterias ácido lácticas resistentes dentro de productos finales fermentados como es leche cruda y de embutidos crudos (Altekruse *et al.*, 1999; Teuber *et al.*, 1999); sin embargo, la contaminación *directa* de la leche también puede ocurrir a consecuencia de la mastitis (Altekruse *et al.*, 1999; Fields y Swerdlow, 1999), y por lo tanto, se presentan brotes por beber leche cruda, relacionándose frecuentemente con las visitas a los ranchos (por ejemplo, excursión de escuelas al campo) durante el verano (Altekruse *et al.*, 1999); además de la exposición ocupacional a los animales de granja, el consumo de productos lácteos y prácticas de preparación de alimentos no higiénicas también producen infecciones (Altekruse *et al.*, 1999; Coker *et al.*, 2002).

En países desarrollados la infección por *Campylobacter* es endémica. Las principales fuentes de infecciones en los humanos son el medio ambiente, particularmente las aguas superficiales, los animales y los alimentos contaminados (Lucey *et al.*, 2000; Coker *et al.*, 2002) ya que *Campylobacter spp.* son frecuentemente encontrados en las heces fecales de animales saludables, especialmente en aves (Engvall *et al.*, 2002).

La transmisión de humano a humano es el resultado de una prolongada convalecencia en la fase de excreción y la alta densidad de población, aunque esto sólo se observa en países en desarrollo donde estos factores están ligados (Coker *et al.*, 2002), aunque esta forma de transmisión no es común (Altekruse *et al.*, 1999). Cabe mencionar que en estos países, los factores de riesgo para adquirir *Campylobacter* incluyen la presencia de un animal o la presencia de desperdicios en el área de la cocina y el agua no tratada (Coker *et al.*, 2002).

Campylobacter se ha aislado de albercas, de bahías, de ríos, de lagos y de agua extraída moderadamente (0.5 a 82.1%), a consecuencia de la contaminación fecal de animales afectados que tienen acceso fácilmente a este tipo de aguas superficiales,

como los animales salvajes y los de pastoreo, incluyendo las descargas cloacales en el agua, el drenaje de las granjas y las impurezas de lavado por fuertes aguaceros que son las fuentes más comunes de contaminación con *Campylobacter* en las aguas de los ríos (Coker *et al.*, 2002). Debido a esto, *Campylobacter* está diseminado naturalmente y se puede aislar tanto del tracto gastrointestinal de algunas especies animales como del agua fresca (Duim *et al.*, 1999).

Tanto para *Salmonella spp.*, como para *Campylobacter spp.*, la vía de transmisión es la misma, y aunque cada uno de estos agentes es transportado principalmente por un alimento, estos pueden compartir fuentes comunes como son: carnes de bóvidos y animales de corral y alimentos expuestos a aguas contaminadas (especialmente a *Aeromonas*) (Gil S. A., 2002)

En países industrializados, la campilobacteriosis es una forma común de diarrea infectiva en los que muchas infecciones son esporádicas y un 80% de ellas se cree que son por alimentos contaminados (Vellinga y Van Loock, 2002). Además, los brotes han sido atribuidos a la contaminación cruzada en el manejo de los alimentos inadecuado en los restaurantes (Hudson *et al.*, 1999).

En 1991, Skirvow concluyó que los cerdos son la principal fuente de *C. coli* y de infecciones clínicas en países donde se come salado o ligeramente cocido (Madden *et al.*, 2000). Aunque, se sabe que la especie predominante que coloniza a los cerdos es el *C. coli* con una colonización que ocurre en una edad temprana, también *C. jejuni* coloniza a los cerdos, ya que ambos son organismos comensales de estos animales y se transmiten de la madre a su prole (Harvey *et al.*, 2000).

En Dinamarca, se considera a los cachorros como reservorio de los patógenos *C. jejuni* y *C. upsaliensis* al hombre (Hald y Madsen, 1997). Por lo tanto, se deben considerar a los perros y a los gatos como factores de riesgo en el hogar (Hald y Madsen, 1997), así como, al contacto con animales de granjas y animales domesticados (animales de compañía) (Vellinga y Van Loock, 2002), o recientemente

la historia del uso de los antibióticos. Aunque la crisis de la dioxina puede no ser un efecto inmediato en estos factores como es el miedo a los alimentos por lo que el retiro de pollo y sus subproductos del supermercado durante la crisis de la dioxina es una razón más que disminuye el número de infecciones por *Campylobacter* (Vellinga y Van Loock, 2002).

10.1. Transmisión por consumo de carne de pollo

La principal causa de infección por *Campylobacter spp.* y por *Salmonella spp.* está ligada al consumo de pollos contaminados (Barrow y Page, 2000), ya que se estima que del 20 al 40% de las enfermedades pueden ser el resultado de consumir pollo. Aunque una gran variedad de alimentos puede servir como vehículo (Gillespie *et al.*, 2002) también se han identificado otros factores de riesgo como la carne y la leche cruda juegan un papel importante en la transmisión de infecciones al hombre (Bang, 1998; Altekruise *et al.*, 1999; Duim *et al.*, 1999; Hudson *et al.*, 1999; Gillespie *et al.*, 2002), y aunque, se ha reconocido que el consumo de pollo es el factor principal de la diseminación de la infección por *Campylobacter*, excepto en el contexto comercial, en realidad en pocos casos ha sido identificado como el principal factor de riesgo, (Gillespie *et al.*, 2002).

En humanos, la Campilobacteriosis es una infección que se debe principalmente al consumo de alimentos contaminados (Bang, 1998; Byrd *et al.*, 1998) como la carne de pollo mal cocida y otros productos avícolas por contaminación cruzada, junto a otros alimentos con pequeñas gotas de agua de aves crudas que son considerados como una fuente importante de la Campilobacteriosis humana (Byrd *et al.*, 1998; Altekruise *et al.*, 1999; Bondurant, 1999; Bang *et al.*, 2003a). (Petersen *et al.*, 2001b). Debido a que *Campylobacter* es un patógeno común del hombre presente en los alimentos y a que está relacionado con canales y productos avícolas que se contaminan durante su procesamiento (Berrang *et al.*, 2000), ya que, durante la manipulación del pollo crudo o por medio del consumo de carne mal cocida los individuos pueden enfermarse (Musgrove *et al.*, 2001).

En contraste con el número de brotes atribuidos por el consumo de pollos mal cocinados y de alimentos contaminados con *C. jejuni*, solo tres brotes de campilobacteriosis en humanos han sido atribuidos al consumo de carne de cerdo (Wesley *et al.*, 1998), y aunque, las carnes rojas pueden ser fuente de transmisión de *Campylobacter*, estas carnes no son tan importantes como las de las aves (Madden *et al.*, 1998; Enriquez *et al.*, 2001).

Muchos pollos que se venden al menudeo están contaminados con *C. jejuni* (Fields y Swerdlow, 1999). Por ejemplo, a nivel de menudeo países como Dinamarca reportan del 30 al 40% de los productos avícolas contaminados por *Campylobacter* (Bang, 1998) debido a una pobre sanitización. Por ejemplo, *Campylobacter* se ha aislado del 40% al 77% de la carne de pollo en venta al menudeo de carne de pollo a soldados en Bangkok, Tailandia y Nairobi, Kenia (Coker *et al.*, 2002).

Un gran número de factores influyen en la infección de *Campylobacter spp.* en las parvadas de pollos: el agua no tratada, las parvadas de aves viejas, otras granjas de animales, las mascotas, los roedores, los insectos, las aves silvestres, el personal de la granja, el equipo, los vehículos y la galera (ambiente) (Bondurant, 1999).

Los factores de riesgo para la presentación de *Campylobacter* se relacionan con la proximidad de los animales a la granja de aves, ganado u otras granjas de pollos (Hald *et al.*, 2001b), a una higiene pobre como, botas no desinfectadas, ganado, otros pollos en el mismo sitio, agua de bebida contaminada, estrés de la parvada durante el envío al rastro, intervalos cortos entre parvada y parvada y la época del año (Hald *et al.*, 2000).

La principal vía de transmisión de *Campylobacter spp.* a las aves es el medio ambiente de la granja (Hald *et al.*, 2000), por lo que muchos de los pollos se contaminan por contacto con otros pollos que presentan o no la enfermedad (Enriquez *et al.*, 2001). Además, de la contaminación fecal por las plumas y piel durante el transporte de pollos de la granja al rastro y durante su manejo de

evisceración la colonización intestinal del pollo es la fuente más común de la contaminación de su canal (Hald *et al.*, 2000) y el manejo de la carne cruda de pollo o su mal cocimiento puede actuar como la principal fuente de infección en brotes esporádicos de *Campylobacter* en los humanos (Altekruse *et al.*, 1999; Hudson *et al.*, 1999; Lucey *et al.*, 2000; Musgrove *et al.*, 2001).

C. jejuni se ha aislado de los ovarios de gallinas de postura asintomáticas. Cappalier *et al* en 1999 reportaron que *C. jejuni* es viable pero no cultivable, aunque pueden crecer mediante la inoculación en huevos embrionados de gallinas (Petersen *et al.*, 2001b).

Tradicionalmente, la vía de transmisión vertical no ha sido considerada aunque es importante. Sin embargo, estudios recientes indican que los serotipos de *C. jejuni* pueden estar ligados a la contaminación de las incubadoras, por lo que, la transmisión horizontal juega un papel importante en la contaminación de éstas. Esto se debe principalmente a la contaminación fecal de la superficie del huevo bajo ciertas condiciones que pueden permitir que *C. jejuni* penetre el cascarón e infecte el contenido del huevo y que infecten a la incubadora (Petersen *et al.*, 2001b).

Se sabe que en las parvadas de pollos la transmisión vertical puede jugar un papel importante en la epidemiología y la colonización de la parvada por *Campylobacter* (Altekruse *et al.*, 1999; Hald *et al.*, 2000; Slader *et al.*, 2002).

Generalmente, el aumento en el número de galeras alrededor de una granja es una fuente importante de contaminación por *C. jejuni* a las parvadas de pollos ya que la bacteria es introducida dentro la caseta a través de las botas y la ropa del personal de la granja (Petersen *et al.*, 2001b).

Estudios recientes, han mostrado que el manejo y el consumo de carne de pollo ha sido implicado como el riesgo más común para la infección por *Campylobacter spp*, y que una proporción significativa de cepas clínicas en humanos son similares a las

cepas del que se han aislado de bovinos (Piddock *et al.*, 2000), debido a que, los aislamientos en humanos y pollos presentan grandes coincidencias en los serotipos (Petersen *et al.*, 2001a). En contraste, la importancia que tienen los animales de vida silvestre como fuente de infección por *Campylobacter* para los humanos o los pollos es menor (Petersen *et al.*, 2001a).

10.2. *Campylobacter* y los alimentos de origen animal

La prevención de la Campilobacteriosis depende del control de la infección de animales para abasto (Enriquez *et al.*, 2001), pues se debe actuar sobre la presencia y niveles de *Campylobacter* en la planta avícola ya que se puede aislar de muestras de agua de desagüe y muestras de gotas de varios sitios, lo que pueden representar una posible contaminación cruzada (Berrang y Dickens, 2000) y debido a que el contenido intestinal ha sido considerado como la principal fuente de entrada de *Campylobacter* a la planta de procesamiento, se debe investigar y determinar el foco y la incidencia de poblaciones de la bacteria en el contenido cecal y la cloaca (Byrd *et al.*, 1998).

Stern *et al* en 1995 reportaron un incremento significativo de *Campylobacter spp.* en las heces fecales de pollo transportados, encontrando que la contaminación de las canales por estos organismos incrementaba significativamente después del embarque, lo que confirma la importancia del transporte sobre la seguridad de los productos alimenticios finales y su repercusión en la salud pública (Whyte *et al.*, 2001).

Se han aislado especies de *Campylobacter*, tanto de carne cruda como de carne cocida de res, cerdo, cordero y pollo (Harvey *et al.*, 2000). El conteo bacteriano en canales puede incrementarse durante el sacrificio en el rastro, y en su proceso, pero también provee oportunidades de reducir el conteo de *C. jejuni* y de otras bacterias de las canales, por ejemplo en un estudio realizado en las canales de pollos y pavos

al rastro, los conteos bacterianos se incrementaron durante la evisceración (Altekruse *et al.*, 1999).

En Texas, en las plantas de pavos, el escaldado reduce el conteo en las canales a niveles detectables y en un estudio de aire a presión para enfriamiento de canales de cerdo causa una reducción hasta de 100 en canales contaminadas, cuando en otro estudio el rocío de ácido láctico en canales de cerdos reduce el conteo a nivel de 50% frecuentemente a niveles no detectables pero en un rastro en Inglaterra, el uso de cloro rociado y mantenimiento de superficies limpias da como resultado 10 a 100 folds disminuidos de las canales contaminadas (Altekruse *et al.*, 1999).

Una forma de reducir la contaminación por *C. jejuni* es adicionando cloruro de sodio o fosfato trisódico para el enfriamiento de agua en presencia de corriente eléctrica a agua fría de 2 log 10 unidades y la dosis de radiación de 2.5 Kg reduce los niveles de *C. jejuni* sobre las aves a 10 log 10 unidades (Altekruse *et al.*, 1999).

Porque la colonización intestinal con Campilobacterias fácilmente ocurre en las parvadas de aves, igualmente las medidas estrictas no pueden eliminar animales portadores intestinales para producir alimentos (Altekruse *et al.*, 1999) pues es que *Campylobacter* puede sobrevivir durante el procesamiento de los pollos y la bacteria puede propagarse a productos no contaminados (Bang *et al.*, 2001) pero aun es poca la investigación se ha publicado en los niveles de *Campylobacter* recuperado de sitios internos y externos de algunos pollos a través de procesamiento (Berrang *et al.*, 2000).

Hay cambios predominantes de bacterias Gram - positivas antes del escaldado y bacterias Gram - negativas después del escaldado. Sin embargo la población de *E. coli*, coliformes o el total de bacterias aerobias no puede usarse para hacer un dictamen con respecto a la probabilidad que una canal al preescaldado abriga a *Campylobacter* o ataque a este nivel (Berrang *et al.*, 2000).

En 1988, Izat *et al* examinaron canales de pollos, sus exudados de la superficie de la piel en diferentes estadios de proceso y *Campylobacter* fue encontrado en muestras de piel y también se aisló del ciego, exudados de canal, y muestras de piel de cuello durante el procesamiento y diez años después también se reportó que en un muestreo realizado en el ala y cuello de pollos se encontró a todos los pollos positivos a *Campylobacter* y que las proporciones de *Campylobacter* son más altas en la pechuga de canales de pollos parrilleros que en el muslo, sin embargo, la causa de contaminación ha sido atribuido a la entrada de *Campylobacter* a la planta procesadora por medio del tracto intestinal de aves asintomáticas con la subsiguiente contaminación del equipo y por contaminación cruzada durante su proceso, pero mas específicamente la contaminación de canales por *Campylobacter*.ha sido atribuido a la fuga de contenido gastrointestinal durante su procesamiento (Byrd *et al.*, 1998).

El transporte de la granja a la planta procesadora se ha mostrado que incrementa la contaminación por *Campylobacter* sobre la superficie de los parrilleros de edad al mercado, esto por el resultado de la contaminación fecal y es que se ha reportado que aunque el ciego es el sitio principal de colonización de *Salmonella* en aves, los índices de contaminación es igual o frecuentemente alto en el contenido del buche o del ciego en pollos parrilleros durante su procesamiento, con lo que quiere decir que la alta incidencia en cuello, alas y pechugas contaminados sugieren que se comportan igual tanto en el contenido del buche con *Salmonella* que con *Campylobacter* (Byrd *et al.*, 1998).

La incidencia de *Campylobacter* en el buche de pollos con edad al mercado, así como el tiempo de transporte son un importante punto crítico de control para reducir la entrada de *Campylobacter* a la planta procesadora, para que finalmente se reduzca la contaminación de canales (Byrd *et al.*, 1998) y es que uno de los procesos especialmente importantes en la contaminación es el eviscerado, en el que los microorganismos se diseminan tanto en las carcasas como el resto del material y es como el 45 al 85% de la carne de pollo y sus vísceras listas para el consumo contienen *C. jejuni* (Giacoboni *et al.*, 1999).

La mayoría de la contaminación de las canales de pollos se cree que se debe a la salida de contenido intestinal (Slader *et al.*, 2002) y en muchas investigaciones han reportado que la bacteria está presente en el contenido gastrointestinal bajo y que pueden contaminar la carne pollo durante su procesamiento (Musgrove *et al.*, 2001), por lo tanto la contaminación cruzada en las canales de pollos por el derrame del contenido intestinal en el rastro y es la evisceración la que presenta un problema potencial de higiene y esto puede ser particularmente significativo cuando las parvadas libres de *Campylobacter* son siempre colonizadas en la planta procesadora (Newell *et al.*, 2001).

Por lo que se cree que la exposición a *Campylobacter spp.* en la granja resulta en la colonización intestinal; aunque en el rastro y los pasos de procesos que causan que las canales se contaminan (Fields y Swerdlow, 1999) entre los factores que contribuyen a la contaminación de los productos avícolas procesados son un almacenamiento prolongado, el transporte de animales a la planta procesadora (rastro) y la contaminación cruzada de las canales durante el procesamiento es por esto que los productos avícolas se han implicado como una fuente común de infecciones en humanos (Jeffrey *et al.*, 2001).

En el caso de los cerdos (Harvey *et al.*, 2001) sugieren que el retiro de alimento la cual es una práctica común prioritaria al sacrificio incrementa las poblaciones de *C.* en el tracto intestinal de los cerdos; en una inspección para la búsqueda de campilobacterias en tejido muerto o hígado fresco eviscerado de cerdo presentó que el 50% de *C. spp.* se aisló *C. coli*, de cualquier modo solo el 6% de los hígados estaban contaminados (Madden *et al.*, 2000) y la disminución de los niveles de contaminación pueden ser por la susceptibilidad de las cepas al estrés o al procesamiento o los organismos pueden ser simplemente removidos (Slader *et al.*, 2002).

11. Reservorios

Uno de los reservorios más importantes de *Campylobacter* son los pollos considerándose que dosis muy bajas de *Campylobacter* termofílicas son suficientes para colonizar a los pollos (Hald *et al.*, 2001a), pero por décadas, las aves silvestres han consideradas reservorios vertebrados naturales de *Campylobacter spp.* y frecuentemente se han mencionado como un posible vector en la transmisión a las aves de corral, ganado y humanos (Waldenstrom *et al.*, 2002). Según un estudio de Hald B y Madsen M, las aves pueden estar relacionadas con la Campilobacteriosis humana aunque no se les ha asociado con la transmisión de *C. upsaliensis* (Hald y Madsen, 1997).

Se ha encontrado a *C. spp* como un habitante comensal en el tracto gastrointestinal de las aves (Musgrove *et al.*, 2001) ya que este es considerado como su medioambiente natural de *Campylobacter spp.* (Bang *et al.*, 2003a) por lo que los pollos frecuentemente portan en su intestino al *C. jejuni* y aunque si sólo se trata de un pollo colonizado, usualmente excreta grandes cantidades de la bacteria y es la principal contaminación de las canales que presenta durante su procesamiento (sacrificio) (Petersen *et al.*, 2001b).

Algunas veces el ciego de pollos de engorda se coloniza por *Campylobacter*, así las parvadas pueden permanecer como portadores positivos hasta al sacrificio (Bolder *et al.*, 1999). Muchos pollos en engordas comerciales son colonizados a las 4 semanas (Altekruse *et al.*, 1999), pero Saleha *et al* en 1998 reportarán que es incierto que la incidencia de infecciones por *Salmonella* y *Campylobacter* aumentan con la edad del pollo (Bolder *et al.*, 1999).

La ecología del *C. jejuni* comprende reservorios de la vida salvaje, particularmente aves, en especial las aves migratorias como las grullas, los patos, los gansos y las gaviotas, en tanto que *C. lari*, es un organismo asociado comúnmente con especies de aves acuáticas (Altekruse *et al.*, 1999).

Tanto para la producción avícola como para los humanos, la importancia de las aves y los mamíferos silvestres como reservorios y como fuente potencial de infecciones por *C.* aun no está investigada en detalle (Petersen *et al.*, 2001a), pero se sabe que se puede aislar de algunas especies de animales silvestres y domésticos, principalmente cuando son portadores asintomáticos y en las granjas de animales principalmente de las aves y de cerdos son las más frecuentemente afectados (Vellinga y Van Loock, 2002).

Aunque en estudios epidemiológicos de la producción avícola se ha identificado un número potencial de fuentes de infección de *Campylobacter* en parvadas de aves que incluyen: agua, insectos, aves silvestres, roedores, personal de granja, etc. se han aplicado varias estrategias para la prevención de parvadas de aves infectadas por *Campylobacter* (Bondurant, 1999), al *C. jejuni* y al *C. coli* se les encuentra naturalmente en el tracto de animales domésticos y salvajes, y en países desarrollados se han aislado de pollos, cabras, ovejas y cerdos, además de aves silvestres y animales de compañía y se considera que infectan del medio en que viven (Enriquez *et al.*, 2001; Coker *et al.*, 2002).

Comprender la epidemiología de *Campylobacter spp.* en las aves silvestres es complicado de cualquier modo aunque si bien la prevalencia de *Campylobacter spp.* en humanos y pollos si ha sido bien estudiada, se sabe poco acerca de la prevalencia de este organismo en las aves silvestres (Waldenstrom *et al.*, 2002). Sin embargo, por lo general se ha encontrado una alta frecuencia (21.6%) de *C. spp.* en aves migratorias (Waldenstrom *et al.*, 2002).

Entre la *Turdinae* la infección por *Campylobacter* solo se encuentra en forma individual mientras que en los *Erithacus*, *Luscinia*, *Oenanthe*, *Saxicola*, y *Phoenicurus* tienen resultados individuales negativos y ciertas taxonomías de aves tienen alta prevalencia por ejemplo las aves marinas (*Scolopacidae* and *Charadriidae*, 79.6%), agita cola y (*Motacillinae*, 25.0%), estornino (*Sturnidae*, 40.0%) y tordos (*Turdinae*, 37.9%), mientras otras no (Waldenstrom *et al.*, 2002) También se ha

asilado *Campylobacter* de gansos y patos con una prevalencia del 51% y el 39% respectivamente (Enriquez *et al.*, 2001) ya que por su alto rango de temperatura, esta bacteria se ajusta a la temperatura de las aves mejor que a la de los mamíferos, lo que explica porque se le considera un comensal en las aves (Waldenstrom *et al.*, 2002).

Los intestinos de las aves son fácilmente colonizados con *C. jejuni* y los pollos se pueden infectarse con 35 organismos. Estos también se han encontrado en otras especies de aves domésticas y salvajes, así como en roedores y los insectos los cuales también pueden portar el organismo en su exoesqueleto. Los reservorios en el medio ambiente de las aves incluye a los escarabajos, al agua para tomar no clorada, a los trabajadores de la granja (Altekruse *et al.*, 1999) y a los patos que tienen acceso a aguas superficiales en las que se ha establecido como reservorio de *Campylobacter* (Bang, 1998).

En el caso de los cerdos que son uno de los reservorios naturales de *Campylobacter spp.* (Harvey *et al.*, 1999; Madden *et al.*, 2000; Harvey *et al.*, 2001) con índices de aislamiento en el rastro de entre un 66 a un 95% (Harvey *et al.*, 2001) se necesita aclarar más sobre de la epidemiología de *Campylobacter* (Harvey *et al.*, 2000), por lo tanto, los productos de cerdo representan un riesgo para el consumidor (Madden *et al.*, 2000).

Un análisis según Harvey *et al.* 1999, revela que *Campylobacter coli* es probablemente el comensal encontrado en cerdos comerciales (Harvey *et al.*, 1999) subsiguientes investigaciones presentaron que las heces de cerdos son portadores en altos índices (Madden *et al.*, 2000) y el tracto gastrointestinal es un importante reservorio para especies de *Campylobacter* (Musgrove *et al.*, 2001).

Los humanos no son el hospedero natural de *Campylobacter* y la infección normalmente es transitoria de esta manera el hombre no constituye un reservorio significativo de este patógeno (Enriquez *et al.*, 2001).

Las infecciones de importancia veterinaria se manifiestan como dos enfermedades distintas de la crianza: El *C. fetus* subespecie *venerealis* causa infertilidad enzootica en el ganado, mientras que el *C. fetus* subespecie *fetus* se asocia con aborto esporádico epizoótico en los bovinos y ovejas (Grogono-Thomas *et al.*, 2000) ya que el hábitat natural del *C. fetus* subespecies *venerealis* es el prepucio del macho siendo así transmitido en forma venérea a hembras susceptibles a las que causa cervicitis, infertilidad y aborto infeccioso (de Vargas *et al.*, 2002).

C. jejuni es un organismo comensal en el tracto intestinal del ganado (Altekruse *et al.*, 1999) y *C. fetus fetus* tiene un amplio rango de hospederos, que incluyen ganado, ovejas y humanos (Brooks *et al.*, 2002) y *C. fetus* subespecie *venerealis* su persistencia en toros es originada principalmente por vacas, estas son representan un problema en el control de la enfermedad (de Vargas *et al.*, 2002).

Para 1991 en los Estados Unidos, en, el número de personas que adquirirían mascotas exóticas se había incrementado en un 6.7% y para 1996 en un 10%, lo que significa, que más de 38 millones de hogares en ese país poseen un perro, un gato, una ave u otro animal de compañía como miembro de la familia. El 2001, se estimó una población de 852,000 animales exóticos incluyendo a los peces, los hurones, los conejos y los roedores los cuales encabezan la lista, además de reptiles y las tortugas, aunque las serpientes y las lagartijas son relativamente más comunes. Sin embargo después de los perros la mascota mas común en los E.U. son los gatos (59.1 millones) las aves (2.6 millones) y los caballos (4 millones) (Enriquez *et al.*, 2001).

En los humanos, la transmisión de *C. upsaliensis* es relativamente fácil por la estrecha convivencia con sus perros, gatos y principalmente con los cachorros ya que estos son portadores (Hald y Madsen, 1997); también es conocido, al hurón como reservorio potencial de *C. fetus* var. *Jejuni* y trasmisor de la infección al hombre a través de las heces fecales (Martino *et al.*, 2000).

12. Signos y síntomas

En las infecciones por *C. jejuni*, comúnmente se reportan pacientes con síntomas infecciosos (pequeño subgrupo de todos los casos), que incluyen diarrea (Altekruse *et al.*, 1999), fiebre, vómito (Altekruse *et al.*, 1999; Steinhäuserova *et al.*, 2000) y calambres abdominales y que se confirma al laboratorio (Altekruse *et al.*, 1999). En las infecciones se observan dos tipos de diarreas: diarrea inflamatoria, con dolor abdominal, fiebre y adelgazamiento, seguido de deposiciones sanguinolentas conteniendo leucocitos; o una diarrea no inflamatoria con deposiciones acuosas y ausencia de leucocitos y sangre (Wassenaar, 1997), esta diarrea puede continuar de uno a dos días con heces líquidas o profusas; los síntomas típicos tardan de 4 a 5 días y usualmente se resuelven en 1 a 2 semanas (Fields y Swerdlow, 1999) por lo general, la diarrea causada por *Campylobacter* en el hombre tiene una duración de 2 a 5 días pero puede persistir por dos semanas o más (Van Looveren *et al.*, 2001).

Es menos frecuente que las infecciones por *C. jejuni* produzcan bacteriemia, septicemia, artritis y otros síntomas extraintestinales, como las afecciones articulares, en las que múltiples articulaciones se puedan afectar, particularmente las articulaciones de la rodilla, en las que el dolor y la incapacidad pueden ser definitivos, durar meses o convertirse en crónicas (Altekruse *et al.*, 1999).

En los países desarrollados la enfermedad se caracteriza por deyecciones sanguinolentas, fiebre y dolor abdominal más severos que los observados en infecciones por *Shigella* o *Salmonella* (Coker *et al.*, 2002), además de que la enfermedad es una diarrea inflamatoria típica que puede ser severa, mientras que en otras partes del mundo, la infección puede ser asintomática o leve, con diarrea acuosa no inflamatoria que ocurre en hospederos no inmunizados (Fields y Swerdlow, 1999)

En países en desarrollo, las características de la infección reportadas son deposiciones acuosas, fiebre, dolor abdominal, vomito, deshidratación y presencia de

leucocitos en las heces fecales; el problema es frecuentemente en pacientes con sobrepeso y desnutridos, por ejemplo, las enteritis por *Campylobacter* en Lagos, Nigeria se caracteriza por un historial de deyecciones acuosas con olores desagradables que perduran por <5 días (Coker *et al.*, 2002).

La *C. jejuni* es la causa de enteritis bacteriana aguda de los humanos y se le ha aislado del tracto gastrointestinal de muchos animales domésticos (pollos, cerdos, ganado y mascotas) pero parece ser que está altamente adaptados al intestino de las aves ya que incluso, en pollos pueden crecer a niveles de 10¹⁰ organismos por gramo de contenido fecal sin que los animales presenten algunos signos de enfermedad pero cuando un animal de una parvada adquiere *Campylobacter*, usualmente la parvada entera usualmente se coloniza (Teuber, 1999) Aun con lo descrito anteriormente *Campylobacter spp.* se le considera en la avicultura como un comensal porque no causa infección o signos clínicos (Bang *et al.*, 2001).

Aunque los miembros del género *Campylobacter* se asocian frecuentemente asociados con infertilidad, aborto y gastroenteritis en animales y humanos, se ha encontrado sólo un posible reporte de abortos por *Campylobacter* en tres macacos cynomólogos (*Macaca fascicularis*) (Baze y Bernacky, 2002).

C. fetus también causa diarreas y su vía de entrada es por el torrente sanguíneo (Moran *et al.*, 1996) y cuando la transmisión es oral causa abortos en bovinos y ovejas y raras veces infecciones sistémicas y entéricas en humanos (Brooks *et al.*, 2002) y debido al tropismo natural de la bacteria por la placenta en la ingestión de la *C. fetus* subespecie *fetus* se induce sepsis y aborto en vacas preñadas (de Vargas *et al.*, 2002). También se ha descrito que *C. upsaliensis* se relaciona con diarrea acompañada de pérdida de peso, además se ha asociado con infecciones extraintestinales, aborto espontáneo síndrome urémico hemolítico y síndrome de Guillain Barré (Nachamkin *et al.*, 1998).

12.1. Complicaciones de la campilobacteriosis

Las complicaciones clínicas de una infección por *Campylobacter* incluyen intoxicación y megacolon, síndrome urémico hemolítico, síndrome de Reiter y síndrome de Guillain-Barré, la causa más común de parálisis neuromuscular en los países industrializados (Gillespie *et al.*, 2002). La enfermedad se caracteriza por una limitada fuerza en músculos que usualmente aparece a en las 2 o 3 primeras semanas, seguida por una recuperación parcial o completa después de semanas o meses. Arriba del 20% de los pacientes requieren ventilación mecánica porque afecta a las personas desarrollando debilitamiento de las piernas, debilidad de los músculos respiratorios y areflexia (pérdida de los reflejos) (Nachamkin *et al.*, 1998).

12.1.1. Síndrome de Guillain-Barré

La infección raramente puede ocasionar en una secuela neurológica como consecuencia de la generación de reacción cruzada de anticuerpos entre ciertos lipopolisacáridos de *C. jejuni* y los ganglios humanos (Barrow y Page, 2000) y puede ser el síndrome de Guillain Barré (GBS) el cual es un desorden autoinmune del sistema nervioso periférico, caracterizado por parálisis con flacidez aguda (Coker *et al.*, 2002) por desmielinización inflamatoria siendo esta una seria secuela de la infección por *Campylobacter* (Altekruse *et al.*, 1999), infección frecuentemente identificada como la precedente de GBS. Además, en todos los países del mundo, los casos esporádicos de GBS se asocian con una infección de *C. jejuni*, los cuales se han reportado en Curacao, China, India, y Sudáfrica (Coker *et al.*, 2002) y Estados Unidos (Fields y Swerdlow, 1999).

La secuela de la campilobacteriosis incluye GBS y artritis reactiva (síndrome de Reiter) las que se reconoce que además representan un costo económico ya que aproximadamente el 20% de pacientes con GBS se vuelven olvidadizos, con incapacidad y aproximadamente el 5% mueren a pesar de los avances en los cuidados respiratorios. (Altekruse *et al.*, 1999).

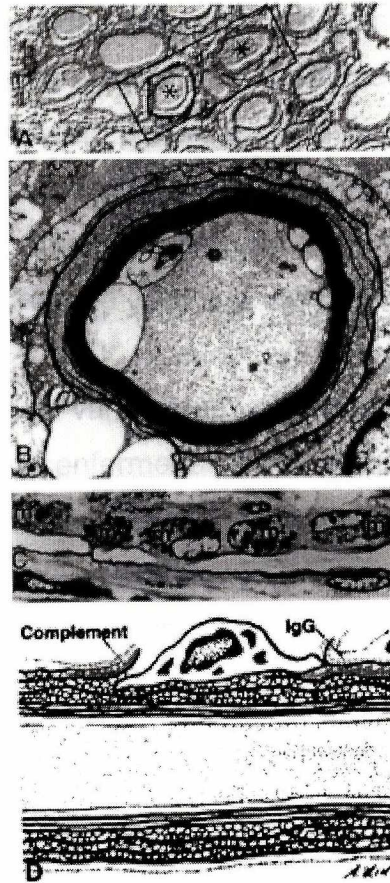


Figura 4. Inmunopatología de la Polineuropatía con Desmielinización Inflamatoria Aguda del SGB

A). Fibra nerviosa teñida con marcador de activación de complemento C3d sobre la superficie de una célula de Schwann., B) microfotografía que presenta cambios tempranos vesiculares en una vaina de mielina(m), C) participación de macrófagos en la remoción de daños en la mielina; D) dibujo de un proceso en general.

(Nachamkin *et al.*, 1998)

Aproximadamente en el 1% de los pacientes que sufrieron diarrea por *Campylobacter* después de siete a diez días de la infección se les puede presentar el GBS (Altekruse *et al.*, 1999) y otras complicaciones como la artritis reactiva y pancreatitis existiendo fuerte evidencia poderosas que la infección con *C. jejuni* puede ser factor precipitante para el desarrollo de polineuropatías como es el síndrome de Guillain – Barre (Duim *et al.*, 1999).

Las artropatías reactivas causadas por otros patógenos entéricos, y los síntomas artríticos por lo regular se desarrollan en 1 a 2 semanas después de la infección por *Campylobacter* y pueden persistir por varios meses. Aunque muchos individuos afectados se recuperan completamente, los síntomas reumáticos pueden persistir por años. En las personas con un el antígeno B27 (linfocito) la mayoría de estos pacientes desarrollan artritis reactiva (Fields y Swerdlow, 1999).

El síndrome se puede dividir en varias fases clínicas basadas en las características fisiológicas y patológicas de la enfermedad pues es una enfermedad autoinmune a los epítomos que se han encontrado en el organismo y las fibras nerviosas y aunque la artropatía reactiva es la secuela más común mientras que el Síndrome de Guillain - Barré es el más severo (Fields y Swerdlow, 1999).

13. Lesiones

La infección por *C.* en humanos se asocia con condiciones secundarias que incluyen abortos, neumonía, meningitis (Harvey *et al.*, 2001).Y también es responsable de pancreatitis, colecistitis, cistitis (Abram *et al.*, 2000) y de una forma altamente debilitante del GBS (Harvey *et al.*, 2001) y es que desde la erradicación de la polio en muchas partes del mundo el BGS es una de las causas más comunes de parálisis flácida aguda (Nachamkin *et al.*, 1998).

La *C. fetus* causa abortos e infertilidad en animales, pero en humanos usualmente se ha asociado con bacteremia e infecciones extraintestinales como abortos, artritis, abscesos, peritonitis, endocarditis y salpingitis (Baze y Bernacky, 2002), mientras que *C. lari* y *C. upsaliensis* frecuentemente aislados de especímenes clínicos que *C. jejuni* y *C. coli*, se les han vinculado con *colitis*, bacteremia, aborto espontáneo en humanos, síndrome urémico hemolítico y otras enfermedades (Lastovica, 2003), incluso a la *C. upsaliensis* se le relaciona con abscesos, gastroenteritis e infecciones oportunista en hospederos inmunocomprometidos (Moser *et al.*, 2001).

14. Tratamiento de la infección

Muchos casos de enteritis por *Campylobacter* no requieren de tratamiento antimicrobiano, ya que son de corta duración, clínicamente leves, e individuales; sin embargo, una proporción substancial de las infecciones requieren tratamiento, incluyendo a los casos severos y prolongados de enteritis, septicemia, y otras infecciones intestinales (Engberg *et al.*, 2001) y cuando el tratamiento se retrasa (por ejemplo hasta que la infección por *C jejuni* sea confirmada por un laboratorio médico) la terapia puede ya no ser exitosa (Altekruse *et al.*, 1999).

Aunque las infecciones por *Campylobacter* se limitan a un individuo, la diarrea con sangre es frecuente o presentan fiebre, y en las que esta indicado el tratamiento con antibióticos (Teuber, 1999). No se requiere de terapia excepto en los casos severos con enfermedad prolongada y síntomas serios, en pacientes con recaídas o en pacientes inmunocomprometidos (Van Looveren *et al.*, 2001) (Lucey *et al.*, 2000).

La terapia antimicrobiana puede ser apropiada para pacientes con fiebre alta, diarrea sanguinolenta con más de ocho deposiciones en un periodo de 24 horas y en individuos inmunocomprometidos, o en pacientes con infecciones del torrente sanguíneo (Fields y Swerdlow, 1999). Sin embargo la infección por *Campylobacter* es usualmente así mismo una limitante, la antibioterapia puede ser prudente para los pacientes que tiene fiebre alta, diarrea sanguinolenta, en mas de ocho deyecciones en 24 horas; pacientes inmunodeprimidos, paciente con infecciones de la corriente sanguínea, y con síntomas que empeoran o pueden persistir por más de una semana desde que se diagnosticó. También se indica terapia antimicrobiana temprana después el ataque de los síntomas, ya que puede disminuir la duración media de las enfermedades de aproximadamente 10 días a 5 días (Altekruse *et al.*, 1999)

Varios pacientes deshidratados pueden recibir un rápido volumen de expansión, con fluidos intravenosos apoyándolos también con medidas, particularmente con reposición de electrolitos y fluidos que son la principal terapia para muchos pacientes

con Campilobacteriosis pero para la mayoría de los pacientes, se indicada la rehidratación oral (Altekruse *et al.*, 1999).

La eritromicina es el agente más comúnmente usado para el tratamiento de las enteritis por *Campylobacter* (Engberg *et al.*, 2001). Aunque otros agentes antimicrobianos particularmente las quinolonas y nuevos macrólidos que incluyen azitromicina también pueden ser usado, se sigue recomendando la eritromicina (Altekruse *et al.*, 1999) ya que *C. spp.* es altamente susceptible a esta droga y sus índices de resistencia son bajos (Fields y Swerdlow, 1999). La eritromicina se liga a los ribosomas, pero un buen número de macrólidos no, lo que aparentemente es la causa de la disociación de la peptidil-ARNt, que bloquea la actividad de la peptidiltransferasa (Engberg *et al.*, 2001).

En los ochenta, la introducción de las fluoroquinolona, que son efectivas contra muchos patógenos, principalmente bacterias, que causan enteritis, ofreció una nueva aproximación para el uso de los antibióticos y al inicio tuvieron una buena actividad *in vitro* para *Campylobacter spp.*, así como en otros miembros de la familia enterobacteriacea, pero las infecciones por *Campylobacter* pueden ser muy serias en pacientes inmunocomprometidos y los tratamientos fallaron desde que se identificaron las cepas fluoroquinolona resistente y se observó incremento de los decesos en los pacientes por la asociación de *Campylobacter* (Engberg *et al.*, 2001). A pesar de la recomendación que los antibióticos solo pueden ser usados en esos pacientes con un problema clínico, antibióticos, especialmente fluoroquinolonas, son preescritos cada vez más para el tratamiento de enteritis en individuos normales o a los saludables (Pidcock *et al.*, 2000)

También se pueden usar también tetraciclinas (excepto en niños) y azitromicina no obstante las quinolonas se prefieren para un tratamiento empírico de diarrea pues la eritromicina es menos efectiva contra otros patógenos entéricos (Fields y Swerdlow, 1999) aunque (Lucey *et al.*, 2000) recomiende la eritromicina, fluoroquinolonas y tetraciclinas como los fármacos antimicrobiales de elección.

La eritromicina y la flouoroquinolona son los antibióticos de elección y ambos sin embargo pueden son también aplicados en medicina veterinaria (Teuber, 1999) y son las fluoroquinolonas se han usado mucho para el tratamiento de las infecciones por *Campylobacter* y para el tratamiento empírico de pacientes con gastroenteritis, incluido la diarrea frecuente (Van Looveren *et al.*, 2001).

15. Susceptibilidad antimicrobiana

Muchos reportes en susceptibilidad microbial son para bacterias aisladas de animales enfermos, débiles o moribundos y pocos para bacterias aisladas de animales sanos o de carnes al menudeo (Pidcock *et al.*, 2000), las pruebas de susceptibilidad de agentes antimicrobiales se pueden realizar por el método de difusión agar en IsoSensitest agar (Difco, Dublín, Irlanda) con 5% de sangre de caballo (Lucey *et al.*, 2000).

C. fetus fetus ha presentado susceptibilidad a la ampicilina, gentamicina, mipenem y meropenem y nueve cepas aisladas tienen β -lactamasa sin embargo sigue siendo susceptible a las tetraciclinas y la eritromicina aunque hay resistencia a la eritromicina en algunos en Lebanon (Kanj *et al.*, 2001).

Un estudio de Pidcock y colaboradores (2000) presentaron cepas aviares y acuáticas de *C. jejuni* aisladas del medio ambiente de la granja las cuales presentaron susceptibilidad a los antibióticos probados en las cepas aislados de animales de la ganadería (Pidcock *et al.*, 2000).

15.1. Fármacos como promotores de crecimiento

Hay un interés público por el uso de antibióticos como aditivos alimenticios que se ofrecen a los animales, pues elevan la resistencia bacteriana en la terapéutica para humanos especialmente el de antibióticos que se han relacionado estrechamente con drogas humanas pues surgen algunas inquietudes sobre el efecto de aditivos

alimenticios sobre la composición de la flora intestinal, se contempla específicamente el incremento de la excreción de patógenos de que se portan en los alimentos (Bolder *et al.*, 1999).

Los promotores de crecimiento antimicrobiano son medicamentos antimicrobianos que se agregan a la alimentación animal para incrementar el crecimiento y mejorar la eficiencia alimenticia de animales de abasto (Evans y Wegener, 2003) y se considera interesante el papel de los antibióticos como promotores de crecimiento y en la terapia de infecciones en alimentos de origen animal, especialmente como una ruta potencial de transferencia de patógenos resistentes a los antibióticos o la resistencia antibiótica de los genes codificados, dentro de los diversos alimentos para el humano (Piddock *et al.*, 2000).

El índice de resistencia antimicrobiana en las infecciones entéricas esta altamente desarrollado en el mundo debido a que el uso de fármacos en humanos y animales no está restringido (Altekruse *et al.*, 1999) y es que el uso de antibióticos en la alimentación de los animales conduce al desarrollo de resistencia y patogenicidad de la bacteria que puede afectar a los humanos a través de una gran variedad de variedad de alimentos (Van Looveren *et al.*, 2001).

En Dinamarca, desde 1999 la industria del cerdo prohibió el uso de promotores de crecimiento en cerdos de 35 Kg, pero ya desde 1998 la industria de bovinos y del pollo detuvieron voluntariamente el uso de todos los antimicrobianos promotores de crecimiento y los que han sido muy usados en la producción de la alimentación animal danesa desde 1970. En los estados Unidos, el uso de antimicrobianos como promotores de crecimiento también incluye elementos de profilaxis, que no están permitidos en Europa (Evans y Wegener, 2003).

Algunos antibióticos se ofrecen en el alimento de los animales en dosis bajas y se han utilizado específicamente para la prevención de enfermedades (por ejemplo salinomicina sódica; SAL) o para mejorar el desempeño nutricional y la salud

intestinal (por ejemplo flavofosfolipol; FPL); aunque la acción de los antibióticos ionoforos coccidiostatos como la SAL sobre la microflora intestinal no es clara todavía, y también se sabe que es efectiva en el control de la proliferación de coccidia por el incremento de concentraciones catiónicas dentro del protozooario; por medio de este efecto se inhiben los parásitos o se lisan por el incremento de la presión osmótica (Bolder *et al.*, 1999).

Los antibióticos mejoran el desempeño como es el caso de FPL, desde que suprimen ciertos microorganismos y contribuyen a mejorar el equilibrio de la microflora. Ni el FPL ni SAL se relacionan con alguna droga usada en medicina humana, sin embargo, aunque todos los antibióticos usados como aditivos alimenticios influyen en la microflora intestinal no todos tienen efecto sobre la población de bacterias patógenas (Bolder *et al.*, 1999).

16. Resistencia a los fármacos

La resistencia antimicrobiana puede prolongar la enfermedad y comprometer el tratamiento de pacientes con bacteriemia (Altekruse *et al.*, 1999) ya que la evolución a la resistencia antimicrobiana en *C. jejuni* y *C. coli* es alarmante (Aubry-Damon y Courvalin, 1999) y el desarrollo de resistencia a los antibióticos en bacterias han sido atribuidas al uso de antimicrobianos en medicina humana aunque hay evidencia que sugiere que el desarrollo inadvertido de la resistencia a los antibióticos en la microflora humana en hospitales es la causa principal por el uso de agentes antimicrobianos por la profesión médica en el papel de la aplicación de cerca de la mitad del mundo (Teuber, 1999).

En los últimos cincuenta años el incremento en la aplicación de agentes antimicrobianos ha creado un desbalance ecológico: el enriquecimiento de la resistencia múltiple a los antibióticos por parte de las bacterias, tanto para patógenas como para comensales en humanos y animales (Teuber, 1999) y el incremento en el índice de infecciones causadas por la resistencia de las cepas de bacterias de *C.*

jejuni hace que los manejos clínico de casos por Campilobacteriosis sea mas difícil (Altekruse *et al.*, 1999).

Adquisición de resistencia a los antibióticos por ejemplo localización de genes o conjugación o movilización de plasmidos y transposones encontrados en algunas especies que viven en habitantes (por ejemplo intestino de humanos y animales) que regularmente cambian con los antibióticos (Teuber *et al.*, 1999).

Sin embargo, la colonización del rebaño de animales con bacterias resistentes a los antibióticos se asocia no solo al potencial de la contaminación de la canal en la matanza o de la leche en la graja, sino además a la contaminación del agua y el medio ambiente durante su venta (Piddock *et al.*, 2000), pero la resistencia bacteriana a agentes antimicrobiales, aumenta en todo el mundo y frecuentemente es causado por la adquisición de genes nuevos por mutación (Lucey *et al.*, 2000).

La alta incidencia (82%) de *Salmonella typhimurium* DT104 (12 atípica) resistente a múltiples fármacos como la ampicilina, la estreptomycin, las sulfonamida, la tetraciclina y el cloranfenicol ha provocado en Francia, por decadas, un problema epidemiológico muy serio (Aubry-Damon y Courvalin, 1999).

16.1. Resistencia a los betalactamicos

En el 2003, se encontró que en cerdos existe un incremento en la penicilina tiene un incremento en el conteo bacteriano de enterobacterias (Evans y Wegener, 2003) pues *C. coli* de cerdos frecuentemente tiene una alta resistencia a la penicilina (80%) y a la ampicilina (65%), comparado con un 34% y 29% respectivamente en humanos (Teuber, 2001) además de que una gran proporción de *C. coli* y *C. jejuni* producen betalactamasas por lo cual hay resistencia a la amoxicilina, ampicilina y ticancilina (Aarestrup y Engberg, 2001).

Con excepción del imipenem, la mayoría de las cepas de *C. jejuni*/*C. coli* son resistentes a los agentes betalactámicos, principalmente a las penicilinas y las cefalosporinas, aunque son moderadamente susceptibles a cefotaxime, ceftazidime y cefpirone (Aarestrup y Engberg, 2001).

16.2. Resistencia a la fluoroquinolona

En Europa, a principios de los 90, se aprobó el uso de las fluoroquinolonas en la avicultura, dando como resultado que años después en el hombre surgieran cepas resistentes de *C. jejuni* a estos antimicrobianos y es que las evidencias experimentales demuestran que *C. jejuni* logran fácilmente resistencia a las fluoroquinolonas en los pollos que han sido tratados con este medicamento (Altekruse *et al.*, 1999).

La resistencia a las fluoroquinolonas en las infecciones en Europa y estados unidos, esta emergiendo y se ha asociado con la aprobación de fluoroquinolonas para su uso en Medicina Veterinaria. Esto también concierne a la salud pública por lo que la emergencia en el mundo industrializado de la resistencia a las fluoroquinolonas por cepas de *C. jejuni* ilustra la necesidad del uso prudente de antimicrobianos usados para la alimentación animal (Altekruse *et al.*, 1999).

El alto índice de resistencia a las quinolonas hace ineficiente la terapia para infecciones causadas por *Campylobacter* y es que entre 1993 a 1997 la resistencia a las fluoroquinolonas incremento de 7.4% a un 32% en *C. jejuni* y de un 11.8% a 52% para *C. coli* (Aubry-Damon y Courvalin, 1999)

La *Salmonella spp.* y el *Campylobacter spp.* son resistentes a las fluoroquinolonas, lo que es un problema serio en Europa (Aubry-Damon y Courvalin, 1999) siendo los alimentos contaminados la fuente usual de infecciones en humanos; por lo tanto, la presencia de fluoroquinolonas y de cepas resistentes a los macrólidos en la cadena

de alimentos están relacionados con el tratamiento de infecciones humanas difíciles de tratar (Engberg *et al.*, 2001).

Durante los 90's en *Campylobacter* ha incrementado claramente la resistencia a las fluoroquinolonas en algunas partes del mundo y las campilobacterias resistentes a la fluoroquinolona de los alimentos de animales un problema de salud público emergente. Se ha observado que pacientes infectados con *C. jejuni* tienen una diarrea de larga duración en comparación con que pacientes con aislamientos de bacterias sensibles a la fluoroquinolona (Engberg *et al.*, 2001).

Aunque en forma experimental el tratamiento con quinolonas a pollos colonizados con *Campylobacter* causa resistencia, varias fluoroquinolonas se evalúan en algunos países para el tratamiento de alimentos de animales, como el de pollos, vacas, cerdos y peces, ya que la resistencia a la fluoroquinolona en *C. jejuni* parece ser consecuencia de las muchas mutaciones en los genes que codifican a las subunidades de la ADN girasa (*gyrA*) y solo ocasionalmente a la topoisomerasa IV (*parC*) (Engberg *et al.*, 2001).

Para los aislamiento de *C. coli* en pollos, el 62% de las cepas son resistentes a la ciprofloxacina (Van Looveren *et al.*, 2001) y la resistencia puede atribuirse a la única habilidad de *Campylobacter* de desarrollar niveles altos de resistencia a las quinolonas a través de una mutación simple del gen ADN girasa lo que ha provocado alarma (Van Looveren *et al.*, 2001).

La revisión de la prevalencia de la resistencia in vitro a los macrólidos y a la quinolona se dirige al aislamiento de *Campylobacter* en humanos, presentando una relación temporal entre el uso de quinolonas en alimentos de animales y la resistencia de *Campylobacter* aislados en hombres. El efecto del uso de antibióticos en la agricultura, sobre la salud pública el incluye la resistencia a los macrólidos y las quinolonas por *C. jejuni* y *coli* (Engberg *et al.*, 2001).

Antes de 1980, la resistencia antimicrobiana era rara con la introducción en Europa (Países Bajos, Finlandia, Francia y España) de la enrofloxacin en la medicina veterinaria y (probablemente la menos importante) de las flouoroquinolonas en la medicina humana no se ha observado un incremento de la resistencia a las quinolonas en aislados de *Campylobacter* del paciente (Engberg *et al.*, 2001).

En España en 1997 y 1998, se aislaron cepas de *C. jejuni* y *C. coli* de alimentos de origen animal y de heces fecales de pollos, cerdos y humanos donde se encontró resistencia 99% (animales) y 71% en humanos, con una alta resistencia cruzada al ácido nalidíxico (Teuber, 2001).

En los 90's, las fluoroquinolonas han sido los agentes principales para la profilaxis y el tratamiento de las infecciones entéricas, pero desafortunadamente esto ha dado lugar a una emergencia debido a la resistencia de las quinolonas entre especies de *Campylobacter*. aisladas alrededor del mundo (Van Looveren *et al.*, 2001).

Desde 1988, en España, la resistencia a las fluoroquinolonas por parte de *Campylobacter* es desconocida. Por el contrario, en Estados Unidos se han determinado los niveles de resistencia a las fluoroquinolonas alrededor del 10% en bovinos (Teuber, 2001).

16.3. Resistencia a los macrólidos

Los macrólidos son los medicamentos de elección para la enteritis por *Campylobacter*, pero se sabe que ha aumentado la resistencia particularmente por *C. coli* y sin embargo los macrólidos como la tilosina han sido permitidos como promotores de crecimiento en cerdos debido a lo cual hay un aumento en la resistencia a la eritromicina. Sin embargo la Tylosina no ha sido usada como promotor de crecimiento en pollos de engorda, lo que explica los bajos niveles de resistencia en estas cepas (Van Looveren *et al.*, 2001)

El índice de resistencia para la eritromicina tiene una tasa del 6.3% en *C. jejuni* aislada de pollos y del 67.2% en *C. coli* aislada de cerdos, por lo tanto *C. coli* muestra más resistencia a la eritromicina que *C. jejuni*. Sin embargo es alarmante el alto grado de resistencia para la eritromicina y ciprofloxacina (Van Looveren *et al.*, 2001). En *C. jejuni* y *C. coli*, la resistencia a la eritromicina es mediada cromosomicamente y se debe a la alteración del ribosoma; el mecanismo de resistencia no es consistente con la presencia de un ARNr metilasa que modifica el flujo del antibiótico (Engberg *et al.*, 2001).

En un estudio en 1994 se encontró que en muchas clínicas se aisló *C. jejuni* de tropas de U. S. y de Tailandia hay resistencia a la ciprofloxacina y en 1997 se realizó un estudio en Minnesota y el 12 (20%) de 60 pollos se les aisló *C. jejuni* los cuales se compraron en tiendas, y los cuales eran resistentes a ciprofloxacina, e igual sucedió a dos años de que se aprobara el uso de ciprofloxacina en E. U. en 1995, pues el número de personas con Campilobacteriosis se duplicó por que adquirieron resistencia esto en el estado de Minnesota (Altekruse *et al.*, 1999) y en Tailandia: resistencia de ciprofloxacina.- 0 en 1991 a 84% 1995 y en Québec, Can: resistencia a ciprofloxacina.- 0 en 1985-1986 y 3.5 en 1992 - 1993 y 135 1995 – 1997 (Fields y Swerdlow, 1999).

Casi un tercio de los aislamientos de tropas de E. U. localizadas en Hat yai, presentaron resistencia a azitromicina (Altekruse *et al.*, 1999), aunque la prevalencia de cepas resistentes a los macrólidos es muy poca (3.6%). Estos índices de resistencia son similares en otros países (por ejemplo España, y Reino Unido) (Aubry-Damon y Courvalin, 1999).

El uso extensivo de las quinolonas para infecciones bacteriana de *Campylobacter* es el resultado del incremento en la incidencia de cepas quinolona-resistentes de *C. jejuni* (Barrow y Page, 2000) ya que en los últimos años se ha reportado un aumento en la proporción de *Campylobacter* resistente a estos fármacos (Fluoroquinolonas y macrólidos), además de que es más probable que los aislamientos de *C. coli*

adquieran resistencia a los antibióticos que los de *C. jejuni* (Van Looveren *et al.*, 2001).

17. Epidemiología

Varias investigaciones epidemiológicas de infecciones por *Campylobacter* en humanos se han reportado en diferentes países y frecuentemente se han identificado factores de riesgo como la carne de pollo mal cocida, las mascotas en la casa, el agua de bebida contaminada y viajes al extranjero (Petersen *et al.*, 2001a); en muchos casos, la campilobacteriosis en humanos se presenta en forma esporádica (Altekruse *et al.*, 1999; Fields y Swerdlow, 1999) y su principal vía de transmisión es a través de los alimentos (Petersen *et al.*, 2001a).

La presencia de campilobacterias como organismos de contaminación fecal (por ejemplo *E. Coli*) no está bien clara (Altekruse *et al.*, 1999), ni el significado epidemiológico del *Campylobacter* viable pero no cultivable (VBNC) del agua (Hald *et al.*, 2001a).

Se ha reportado que existe en las vaquillas lecheras una relación entre el consumo de agua no clorada y la colonización intestinal de enteropatógenos (Altekruse *et al.*, 1999) ya que al parecer, los animales jóvenes son los que se afectan con más frecuencia que los animales viejos y que como consecuencia de alimentarse con pastos infectados se vuelven portadores de la campilobacteriosis (Altekruse *et al.*, 1999; Adesiyun *et al.*, 2001). También se ha reportado que en algunas granjas lecheras en Tennessee, el 12% de la leche cruda muestreada está contaminada con *C. jejuni* (Altekruse *et al.*, 1999), aunque, los datos epidemiológicos indican que la principal causa de infección por *Campylobacter spp* y *Salmonella spp* son el consumo de carne de pollo mal cocida (Barrow y Page, 2000).

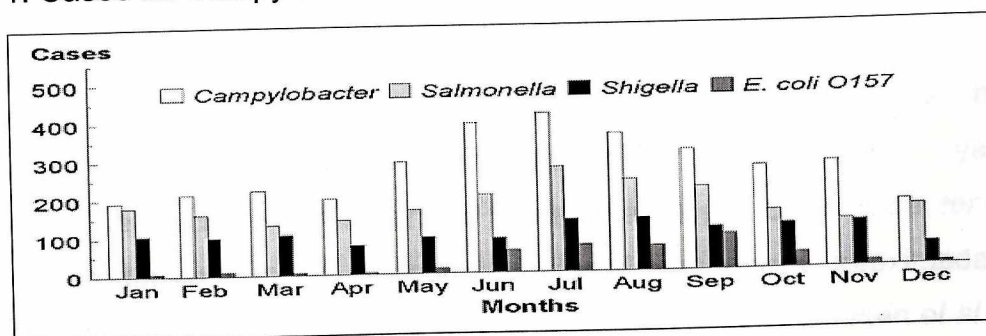
17.1. Incidencia y prevalencia de la enfermedad

Las gastroenteritis por *Campylobacter* afecta a grupos de todas las edades, siendo en los países industrializados más frecuente la incidencia en los niños y en los jóvenes mientras que en los países en desarrollo se limita a los niños (Fields y Swerdlow, 1999). El hogar es uno de los lugares donde se han reportado en niños más infecciones con enfermedades gastroentéricas, debido a la exposición a mascotas infectadas, en particular cachorros enfermos (Enriquez *et al.*, 2001).

Durante la edad adulta el alto índice de infecciones, más pronunciado en el sexo masculino, se refleja por las deficiencias sanitarias en el manejo de alimentos en la población que actualmente depende de los alimentos preparados (Altekruse *et al.*, 1999).

C. jejuni subsp. *jejuni* es un importante patógeno intestinal de los humanos, con una incidencia estimada de más de 800 casos reportados por cada 100,000 habitantes, en varios países, (Petersen y Stephen, 2002), incluidos los Estados Unidos de América y Nueva Zelanda, en los cuales *Campylobacter spp.*, también es considerado como la principal causa de enfermedades gastroentéricas (Harvey *et al.*, 1999; Hudson *et al.*, 1999; Harvey *et al.*, 2001), por su continuo aislamiento, estimándose un 2.1 a 2.4 millones de casos en humanos cada año (Altekruse *et al.*, 1999; Fields y Swerdlow, 1999), mientras que otros reportes indican que son aproximadamente 4 millones de casos anuales (Duong *et al.*, 2001).

Cuadro 1. Casos de *Campylobacter* en el año de 1996 en Estados Unidos



(Altekruse *et al.*, 1999)

En humanos los grandes brotes de campilobacteriosis son raros, mientras que los casos esporádicos (el 48 a 70%) comúnmente se relacionan con el consumo de productos como la carne de pollo mal cocida o contaminada por *C. spp* (Bang *et al.*, 2001; Van Looveren *et al.*, 2001).

Se ha reportado que existen diferencias en parvadas de aves en la prevalencia de *C. spp.*, (Whyte *et al.*, 2001), Por ejemplo, Evans en 1992, aisló el organismo en un 80% de las parvadas; mientras que Kapperud *et al.*, en 1993 y Jones *et al* en 1991, aislaron *Campylobacter* del 18 al 20 % respectivamente de las parvadas (Whyte *et al.*, 2001). Por otra parte, la prevalencia de *Campylobacter* en perros jóvenes y adultos difiere significativamente, ya que los animales jóvenes portadores de *Campylobacter* tienen un promedio de aislamiento del 75%, mientras que los adultos son positivos a un índice de 32.7% (Moser *et al.*, 2001).

Según reportes de muestreos realizados en las alas, pechugas y cuello de pollos la incidencia de *Campylobacter* es alta, ya que se encontró a todos los pollos positivos a esta bacteria. Además, las proporciones de *Campylobacter* son más altas en la pechuga de las canales de los pollos que en el muslo, y se sugiere que el comportamiento de esta bacteria es similar a *Salmonella spp*, respecto al contenido del buche (Byrd *et al.*, 1998). Estos datos reflejan la importancia de conocer la contaminación por *Campylobacter* termotolerantes en pollos que se consumen en nuestro medio (Giacoboni *et al.*, 1999). Se ha reportado una alta prevalencia a la infección por *Campylobacter* en parvadas de aves de diferentes países, por ejemplo, en EUA y en Dinamarca (Bang, 1998; Bang *et al.*, 2001).

Como ya se mencionó anteriormente, las aves y sus productos, han sido considerados que tienen un papel importante en la transmisión de *C.*, ya que por ejemplo en Dinamarca se han reportado contaminados por *Campylobacter* del 30 al 40% de los productos avícolas que son vendidos al menudeo, y aproximadamente el 50% de las parvadas de pollos están infectadas con *C. jejuni* (Petersen *et al.*, 2001a). Otros reportes mencionan que del 45 al 85% de la carne de pollo y sus vísceras

listas para el consumo, contienen *C. jejuni* (Giacoboni *et al.*, 1999), lo que significa, que la mayoría de los pollos en venta al menudeo está contaminada por esta especie, reportándose un índice de aislamiento del 98% en la carne de pollo (Altekruse *et al.*, 1999). Sin embargo, también la carne de cerdo juega un papel importante en la campilobacteriosis, ya que en un estudio realizado en Iowa, se reportó la detección de *C. coli* en muestras fecales de cerdos recolectadas a partir del pie de cría (90.2%), en cerdos en fase de crecimiento (96%) y en cerdos en finalización (93.8%) y dentro de las 48 horas anteriores al sacrificio (93.8%), por lo que es importante considerar esta fuente de transmisión (Wesley *et al.*, 1998).

En Dinamarca, en el año 2000 el *Campylobacter spp.* Termofílico, es la principal causa de infecciones bacterianas entéricas en humanos y su incidencia se ha incrementado en todos los países industrializados desde 1990 y justo en el año 1999-2000 el número de casos incremento un 5% (Bondurant, 1999; Van Looveren *et al.*, 2001; Lund *et al.*, 2003), pues el índice medio de diarreas por *Campylobacter* Se estima en 51 por 100 000 habitantes (Bang, 1998). La razón de este dramático aumento en el número de casos de *Campylobacter*. Aún no es conocido, pero si se ha relacionado a los pollos como la principal fuente de infección en el hombre, debido a la alta prevalencia de *Campylobacter*. En los animales anteriormente mencionados (Lund *et al.*, 2003).

En Dinamarca, en el año 2000, la prevalencia de *Campylobacter* en las parvadas de pollos se reportaron en un 37.7% en la mayoría de las especies de *Campylobacter spp.*, y un 86% identificaron a *C. jejuni* (Bondurant, 1999). En otro estudio realizado en ese mismo país, se reportó en parvadas de aves la siguientes, prevalencias: 41.1% en 1998; 45.0% en 1999 y 37.7% en 2000. Estos datos pueden reflejar varios niveles de educación y atención a las medidas de bioseguridad en lo que respecta a pollos, o a la diferente atención por abatirla la prevalencia, como es el lavar y desinfectar los vehículos, las caja de transporte y el equipo de captura (Bang *et al.*, 2003a)

En Gales y el Reino Unido, desde 1981, se ha incrementado anualmente el número de infecciones por *Campylobacter* siendo esta bacteria la que ha sido reportada comúnmente como causa de enteritis bacteriana aguda. Aunque los organismos en la mayoría de los 43,240 reportes de 1996 se identificaron simplemente como *Campylobacter*, los datos disponibles sugieren que cerca del 90% fueron *C. jejuni*, el 10% fueron *C. coli*, y menos del 1% fueron *C. lari* (Frost *et al.*, 1998), a la hora del sacrificio las parvadas de pollos que están colonizadas con *C. jejuni* en condiciones experimentales, la colonización de pollitos con *C.* puede ser alta de hasta 1010 CFU por gramo de contenido fecal (Newell *et al.*, 2001).

En Inglaterra, la población exacta infectada por *Campylobacter* anualmente es del 1%, siendo dos especies *C. jejuni* y *C. coli*, la causa de la mayoría de las infecciones (Bang, 1998; Duong *et al.*, 2001). El número de infecciones por *Campylobacter* en Inglaterra y en Gales ha aumentado anualmente, y desde 1981, *Campylobacter* ha sido reportado comúnmente como causa de enteritis bacteriana aguda. Aunque los organismos, en la mayoría de los 43,240 reportes de 1996 fueron identificados simplemente como *Campylobacter* (Frost *et al.*, 1998). Sin embargo, las infecciones con *Campylobacter spp* continúan siendo de importancia internacional y en Gales e Inglaterra el número de casos confirmados continúa excediendo a los 50,000 por año (Slader *et al.*, 2002).

En Inglaterra, en 1994 el 68% de las parvadas resultaron positivas a *Campylobacter* en 1994 (Hald *et al.*, 2000); en los Países Bajos, en 1994 el 82% y en 1996 el 57% (Hald *et al.*, 2000; Bang *et al.*, 2003a); en suiza, en 1986 el 50% y en 1996 el 27%; por último, en Noruega se reportó 18% en 1993 (Hald *et al.*, 2000).

En los Países Bajos al igual que en Dinamarca, *Campylobacter* es el organismo causante del 12% de todos los casos de gastroenteritis, duplicándose el número de casos en cuatro años (1992 a 1996) (Harvey *et al.*, 1999; Harvey *et al.*, 2001), mientras que en el Norte de Irlanda, la causa principal de gastroenteritis es *C. jejuni*

en un 90-95% de los casos de campilobacteriosis, por otro lado, *C. coli* causa el resto, como es el caso de los países desarrollados (Madden *et al.*, 2000).

En dos regiones geográficas diferentes en Alemania se han aislado especies de *Campylobacter* termofílico del 41.8% de muestras de heces fecales, un índice de aislamientos acorde con otros reportes en los que el 13.8% y el 50% de las muestras fueron positivos (Moser *et al.*, 2001).

El número de infecciones registradas por *Campylobacter* se incrementó de 2534 casos en 1985 a 6,610 casos en 1998 y 6,521 en 1999. En Bélgica, las enteritis por *Campylobacter* (campilobacteriosis) son causadas principalmente por *C. jejuni* (80% de los aislamientos) y *C. coli* (12 %) (Vellinga y Van Loock, 2002), mientras que en los países Escandinavos se reportó que en 1999 el 10% de las parvadas resultaron positivas a *Campylobacter*, en Noruega, en 1993 el 18%; y en el Reino Unido el 76% en 1993 y el 36% en 1996 (Bang *et al.*, 2003a).

En Navarra España, en un estudio de 1993 al 2000, se reportó que de los 2.924 episodios de gastroenteritis en que se aisló *Salmonella*, en el 88,7% se encontraba como único enteropatógeno, mientras que en el resto (11,3%) se detectaron infecciones bacterianas mixtas: 5% con *Aeromonas* y 4,3% con *C.* (Gil S. A., 2002).

Respecto a los abortos en ovinos, en el Reino Unido, cerca del 18% fueron diagnosticados en 1999 y se relacionaron con *C. fetus* subsp *fetus* (Grogono-Thomas *et al.*, 2003), y en Gran Bretaña, en cerca del 11% se diagnosticó a la misma especie de *Campylobacter*. Aunque la prevalencia de la enfermedad puede variar substancialmente, entre 1993 y 1996, ésta se incrementó cerca del 15% (Grogono-Thomas *et al.*, 2000).

Los estudios de prevalencia de *Campylobacter* spp. en pollos, muestran que la especie *jejuni* es aislada con más frecuencia, mientras que la especie *coli* es menos común y *lari* es rara de encontrar (Giacoboni *et al.*, 1999), aunque es raro encontrar

parvadas de pollos positivas a *Campylobacter* durante las dos primeras semanas de vida (Hald *et al.*, 2000). En contraste, los cerdos son colonizados principalmente por *C. coli*, aunque, en los últimos años se ha incrementado la prevalencia de *C. jejuni* (Harvey *et al.*, 2001), por lo que, a *Campylobacter*, se le ha considerado como un comensal en cerdos debido a su alta prevalencia (80 a 92%) en cerdos de edad al sacrificio (Harvey *et al.*, 2000; Harvey *et al.*, 2001). Por otro lado, en las aves de edad al sacrificio, hasta el 100% de la parvada puede ser colonizada por este organismo (Musgrove *et al.*, 2001). La incidencia de la carne fresca (cerdo) o canales (ganado y pollo) encontrada y contaminada con especies de *Campylobacter* es del 13.4% y 66.2% respectivamente (Teuber, 1999).

En los últimos años, en Escandinava se han realizado investigaciones, en pequeñas plantas de sacrificio de pollos para la venta, para lo que tomaron muestras de exudados durante la evisceración, los que dieron resultado positivo, sugiriendo una posible contaminación cruzada durante el procesamiento:

- 1.- Generalmente durante el procesamiento de las canales de pollo en las aves comerciales, se ha encontrado bajas poblaciones de *Campylobacter*.
- 2.- Las colonización de *Campylobacter* y el porcentaje de aves positivas declina después del escaldado, pero se incrementa significativamente durante el desplume.
- 3.- Es necesario poner cuidado en cada proceso post despique para minimizar los niveles de *Campylobacter*. en las canales.
- 4.- Los niveles de incidencia en la contaminación por *Campylobacter* pueden variar notablemente entre parvadas.
- 5.- Las poblaciones de *Campylobacterias* en las aves positivas (Berrang y Dickens, 2000). Además, en otros estudios, se reporta que, en el sacrificio se encontró que *C. coli* estaba presente en el 9% de las canales muestreadas y un 82.75% en los nódulos linfáticos cecales (Wesley *et al.*, 1998)

La prevalencia de *Campylobacter. spp* en las aves silvestres está altamente influenciada por los hábitos alimenticios. En algunos grupos ecológicos, por ejemplo en muchos tipos insectívoras o granívoras las *Campylobacter spp* raramente se han

aislado o nunca se han aislado, aunque, en otros nichos, por ejemplo en el de las aves rapaces, en el de las oportunistas y en el de muchos grupos de las que rascan la tierra, se ha encontrado una prevalencia alta. Además, en varios estudios la alta prevalencia de *C. jejuni*, *C. coli* y *C. lari* se ha encontrado en aves asintomáticas (Waldenstrom *et al.*, 2002)

En los países en desarrollo, la incidencia media anual del Síndrome de Guillain Barré, es de 1.3 casos (rango de 0.4 a 4.0 casos) por 100, 000 (Nachamkin *et al.*, 1998), se estima que un caso de cada 1,000 de GBS es a causa de por Campilobacteriosis (Altekruse *et al.*, 1999)

17.2. ESTACIONALIDAD

Se han encontrado Campylobacterias en aguas naturales durante todo el año (Altekruse *et al.*, 1999), aunque no se sabe sobre la forma de supervivencia del organismo en el medio ambiente (Hudson *et al.*, 1999). En contraste, los brotes de *Campylobacter* ocurren predominantemente durante la primavera y declinan a aislamientos esporádicos en el verano (Altekruse *et al.*, 1999; Fields y Swerdlow, 1999). Sin embargo, algunos brotes ocurren durante la primavera y durante el otoño (Altekruse *et al.*, 1999) En cambio, en las regiones templadas, los índices de aislamiento del organismo son altos durante la estación fría (Altekruse *et al.*, 1999) debido a que, la infección por *Campylobacter* por consumo de canales de pollo procesado se reporta en un rango de 7 a 32% durante los meses de invierno y de un 87 a un 97% durante los meses de verano (Byrd *et al.*, 1998)

17.3. MORBILIDAD Y MORTALIDAD

Está bien establecido que la morbilidad y la mortalidad por enteropatógenos son más frecuentes en los animales jóvenes (Adesiyun *et al.*, 2001), debido a que las muertes por infecciones de *Campylobacter* son raras y ocurren principalmente en niños y pacientes de edad avanzada y en pacientes con otras enfermedades (Altekruse *et*

al., 1999). Sin embargo, en los EUA, se estima que de cada 2.8 millones de casos anuales, 200 a 800 muertes se deben a *Campylobacter spp* (Bang *et al.*, 2001).

17.4. LA CAMPILOBACTERIOSIS EN EL MARCO DE VIH.

El *Campylobacter* a nivel mundial, se asocia con diarrea y bacteriemia en pacientes con SIDA/HIV. Las especies aisladas incluyen *C. jejuni*, *C. coli*, *C. upsaliensis*, *Arcobacter butzleri*, *Helicobacter fenneli* y *Helicobacter cinaedii*. La incidencia de las manifestaciones clínicas es alta que en pacientes negativos a HIV con una mortalidad y morbilidad substancial. Además la resistencia a los antibióticos y las infecciones recurrentes también se ha observado (Coker *et al.*, 2002).

La incidencia de Campilobacteriosis en pacientes infectados con HIV es más alta que en la población en general (Altekruse *et al.*, 1999; Fields y Swerdlow, 1999). Por ejemplo en la ciudad de Los Ángeles entre 1983 y 1987, el reporte de incidencia de Campilobacteriosis en pacientes con SIDA fue de 519 casos por 100 00 multiplicado por 39 que es el índice mas alto de población. Las complicaciones más comunes de Campilobacteriosis en pacientes infectados por HIV son infecciones recurrentes e infecciones con cepas resistentes a los antimicrobianos (Altekruse *et al.*, 1999). Además el numero de casos de campilobacteriosis en SIDA/HIV puede incrementar en la población adulta en esos países (Coker *et al.*, 2002)

17.5. Impacto económico

En los países donde la prácticas de la inseminación artificial no se usa, la Campilobacteriosis bovina causa pérdidas económicas considerables (de Vargas *et al.*, 2002).

Entre *C. jejuni*, *Salmonella*, *E. coli* cepa 0157:H7 y *Listeria monocytogenes* suman arriba de los \$4.3 billones de dólares en pérdidas económicas anuales (Wesley *et al.*, 1998).

El costo para una nación de un caso de infección por *Campylobacterias* se estima en 314 libras esterlinas (precios de 1994 - 1995); en 1999 una infección por *Campylobacter* tenía probablemente un costo de 150 millones de libras esterlinas (US\$225 millones) (Gillespie *et al.*, 2002)

17.6. Prevención

Los estudios epidemiológicos indican que la higiene reduce a los portadores intestinales causados por alimentos en animales y que el control de la contaminación de *Campylobacter* en la granja puede reducir la contaminación de las canales de aves y de los productos de carnes rojas, pero que hay que preocuparse en prevenir la contaminación cruzada de alimentos o carnes cocinadas con carnes crudas o jugos de carnes (Fields y Swerdlow, 1999).

A *Campylobacter* también se le ha encontrado en carnes rojas; en otros estudios, *Campylobacter* está presente en un 5% de carne molida de res y en un 40% de especímenes de ternera, por lo que reforzar las prácticas higiénicas ligadas a cada una de los procesos alimenticios del productor al consumidor- es punto crítico en la prevención de estas enfermedades (Altekruse *et al.*, 1999), sin embargo, el control de *Campylobacter spp.* en la granja puede reducir la contaminación de pollos y productos de origen animal pero no al nivel de venta por menudeo (Fields y Swerdlow, 1999).

Las medidas de prevención personal incluyen lavarse las manos y manejar adecuadamente los productos como carnes crudas, por lo que es necesario que éstas se separen de alimentos que se comen crudos (por ejemplo, en lugar de las envolturas de carnes crudas, colocarlas en cacerolas en el refrigerador para prevenir que se contamine con los jugos de las carnes), y que los utensilios utilizados para preparar carnes crudas deben de lavarse minuciosamente inmediatamente después de su uso con agua caliente y jabón (Fields y Swerdlow, 1999).

En un estudio a nivel de campo, en las parvadas de aves que consumen agua clorada se disminuyen los índices de colonización respecto a las aves que no consumen agua clorada, además de que el consumo de agua no clorada puede introducir *Campylobacterias* dentro del medio ambiente de la granja (Altekruse *et al.*, 1999).

En el manejo de pollos se han tomado las medidas preventivas para el control de enfermedades económicamente importantes como es la coccidiosis y las enteritis bacterianas, las cuales reducen el consumo de alimento y el crecimiento; para estos se ha propuesto frecuentemente el uso de antibióticos y quimioterapéuticos como aditivos alimenticios (Bolder *et al.*, 1999) y aunque los promotores de crecimiento son medicamentos antimicrobianos que se agregan a los alimentos de animales es para incrementar el crecimiento y mejorar la eficiencia alimenticia en los animales de animales de abasto, se ha observado que los antimicrobianos reducen en parte la flora intestinal, al tiempo que potencializan la dispersión de patógenos; por esta razón los productores creen que los promotores de crecimiento pueden ser la del incremento causa de las bacterias patógenas en el intestino humano por alimentos de origen animal se incrementen (Evans y Wegener, 2003).

Contrario a lo referente a que el retiro de los antimicrobianos como promotores de crecimiento puede causar un incremento en la carga de los patógenos, aunque se ha observado una disminución en la prevalencia de *Salmonella* en pollos, cerdos, no hubo cambios en la prevalencia de *Campylobacter* en pollos (Evans y Wegener, 2003) por lo que no deben usarse por largo tiempo los promotores de crecimiento ya que pueden tener un amplio rango de efectos negativos (por ejemplo, un incremento de enfermedad y muerte, un pobre índice de crecimiento, un incremento en el consumo de alimento, un incremento en la defecación y un aumento en el desarrollo de portadores de alimentos contaminados con *Salmonella* o *Campylobacter*), produciendo su discontinuidad en la industria del pollo y del cerdo (Evans y Wegener, 2003).

Bolder *et al* demostraron que el Flavofosfolipol y la salinomicina disminuyen la excreción de *Salmonella* en el pollo, pero no observaron efecto significativo en la excreción de *C. jejuni* y encontraron que la avoparcina incrementó la excreción de *Salmonella* en pollos y los índices de excreción tuvieron una respuesta a dosis media efectiva, con un incremento de las concentraciones de avoparcina (Evans y Wegener, 2003).

En lo Países Bajos se ha observado que el cambio de botas se asocia con un baja prevalencia de *Campylobacter* en parvadas de pollos, ya que en Suiza se reportó que las medidas redujeron de un 50-60% a un 6% la introducción de *Campylobacter* (Bondurant, 1999) y que un estricto control de higiene, que incluya cloración del agua de bebida y la reducción en la transmisión por trabajadores de granjas, la disminución del transporte de intestinos junto con alimentos de origen animal, reducen el conteo bacteriano en las canales pudiendo también usarse otros procesos como son aire frío a presión sobre las canales de cerdo y su escaldado y que en pavos se reduce el conteo al adicionar cloruro de sodio o trisodio fosfato al agua fría en presencia de corriente eléctrica, debido a que la contaminación del agua por *C. jejuni*. Igualmente el tratamiento de las canales de cerdo con ácido láctico reduce el conteo de Campilobacterias y la irradiación de pollos al también pueden reducir efectivamente el conteo de *C. jejuni* (Fields y Swerdlow, 1999).

El conteo bacteriano en las canales puede aumentar substancialmente durante la matanza, y el desplumado y la evisceración se han identificado como la fuente de contaminación en estudios en pollos y pavos (Fields y Swerdlow, 1999) así como que imponer 48 horas de ayuno a cerdos incrementa el pH, disminuye los ácidos grasos volátiles (VFA) lo cual Incrementan la concentración de campilobacterias en el contenido cecal. Una posible explicación para este descubrimiento es que la reducción en estas concentraciones de VFA es consecuencia del retiro del alimento y esto aumenta el crecimiento de los microbios (aerobios o anaerobios) (Harvey *et al.*, 2001).

En Suiza la introducción de barreras higiénicas mejoradas contribuyó significativamente a la reducción del número de parvadas de pollos positivos a *C.* (Petersen *et al.*, 2001b) y en E. U. la FDA, colabora en la identificación de alimentos contaminados por enfermedades activas, en la red de vigilancia, en la que esta implicada *Campylobacter* (Altekruse *et al.*, 1999), mientras que en Dinamarca, un programa de vigilancia nacional para *Campylobacter spp.* en pollos, gallinas y patos opera desde 1998 (Bang *et al.*, 2003a) y como la seguridad alimenticia se ha incrementado en la demanda de los consumidores, es necesario un método simple, rápido y barato para la detección de agentes zoonóticos (Lund *et al.*, 2003).

El desarrollo de inmunidad protectora después de una infección por *Campylobacter*, sugiere que las vacunas contra *Campylobacter* son viables. El problema es que no se conoce bien la patogénesis, además de la limitante antigénica protectora de una vacuna desarrollada, y la diversidad antigénica de *Campylobacter spp.* aislado hace que la vacuna pueda desarrollar protección contra un serotipo y no proteger contra otros. Por otra parte se sabe que *C. jejuni* estimula un fenómeno autoinmune, artritis reactiva y GBS, por lo tanto se encuentra en fase experimental en humanos (Fields y Swerdlow, 1999), aunque experimentalmente, en pollos tratados con bacterias comensales e inmunizados de aves viejas, se reduce la colonización de *C. jejuni* (Altekruse *et al.*, 1999).

17.7. Control

Mejorar las medidas de higiene, como es el lavado el cambio de botas presumiblemente previene la introducción de *Campylobacter spp* del medio externo a la nave de pollos, lo que puede detener o prevenir la colonización (Slader *et al.*, 2002)

Desde que los alimentos se deshidratan, no se han relacionado como fuente de campilobacteriosis ya que las Campilobacterias son sensibles a la desecación (Altekruse *et al.*, 1999).

18. Conclusiones

Se sabe que la campilobacteriosis es una enfermedad diarreica que tiene otros síntomas como fiebre vómito y calambres abdominales, con una duración de 2 a 5 días y que por lo regular se resuelve sin tratamiento. En infecciones por *C. jejuni* la diarrea puede ser de dos tipos: diarrea inflamatoria, con dolor abdominal, fiebre y adelgazamiento, seguida de deposiciones sanguinolentas conteniendo leucocitos o, una diarrea no inflamatoria con deposiciones acuosas y ausencia de leucocitos y sangre. Esta diarrea puede continuar de uno a dos días con heces líquidas o profusas.

Las secuelas de la campilobacteriosis son el GBS (una secuela neurológica por la reacción cruzada, donde en primer lugar, los anticuerpos actúan contra ciertos lipopolisacáridos de *C. jejuni* y después contra los gangliosidos de los humanos) y la artritis reactiva; por lo que, existe la necesidad de investigar sobre la patogénesis de *C.* y sobre la reacción con el síndrome de Guillain Barré. Pero también hace falta un modelo biológico con el que se puedan realizar estudios sobre colonización y patogénesis de la infección de *Campylobacter* y sobre todo para monitorear la inmunización por vacunas.

Actualmente se conoce que las vías de transmisión de *Campylobacter spp* al hombre son el consumo de alimentos contaminados como el agua, la leche no pasteurizada o el contacto directo con animales infectados como las mascotas (perro, gato y animales exóticos) la carne fresca cruda o mal cocida, especialmente la de pollo, o la contaminación cruzada que es la principal fuente de infección.

La importancia que tienen las aves silvestres en la epidemiología de la campilobacteriosis se estudia mediante la ecología de cada especie de ave, ya sea por su hábitat, por sus hábitos alimenticios, por sus los patrones de migración, por su longevidad, por su hibernación, o por la muda de plumas.

Generalmente, los países en desarrollo no tienen programas de vigilancia epidemiológica para la campilobacteriosis, por lo tanto, el índice de casos en término de números de una población no existen. La disponibilidad de programas de vigilancia en países desarrollados facilita el monitoreo de casos esporádicos, así como los brotes de campilobacteriosis en humanos. Estos programas deben determinar los índices de aislamientos, los factores de riesgo, la relación campilobacteriosis VIH/SIDA, la variación en las épocas del año, el estado actual de la resistencia antimicrobiana, el papel de las especies *C. jejuni* y *C. coli* en la campilobacteriosis y el Síndrome de Guillain-Barré.

Hoy en día en los países en desarrollo también se sabe que es ineficiente el uso de los métodos de serotipificación-genotipificación, los cuales deben ser rápidos en los aislamientos *Campylobacter spp* de alimentos y que faciliten la investigación epidemiológica.

La resistencia a los antimicrobianos como promotores de crecimiento, es un problema emergente, ya que muchas veces se hace uso inapropiado de ellos en las explotaciones de animales (aves, cerdos y bovinos) para consumo humano. Esto sucede en Europa y en los Estados Unidos, por el uso aprobado de las fluoroquinolonas en veterinaria, ya que por el uso inapropiado en su manejo *C. spp* ha presentado un alto índice de resistencia a éstas, lo que hace inefectiva la terapia contra las infecciones por *Campylobacter spp* en los humanos, por lo tanto, se convierte en un problema que repercute en la salud pública.

La presencia de *Campylobacter spp.* en las parvadas de pollos y sus productos y en otras carnes es de importancia en la salud pública, ya que a *Campylobacter* no se le puede predecir por medio de poblaciones de coliformes o de *E. coli* ni por la incidencia o el nivel de contaminación que pueden diferir notablemente entre las parvadas, aunque lo que si es recomendable es la aplicación de medidas de bioseguridad para proteger las parvadas de pollos contra la infección por *Campylobacter* e informar sobre las prácticas de higiene en la cadena alimenticia, del

productor al consumidor considerado como un paso crítico en la prevención de la enfermedad.

19. Glosario.

Adhesinas: sustancias que confieren virulencia a algunas estirpes de *Escherichia coli* incrementando su capacidad de adherencia a los enterocitos por medio de las vellosidades en el intestino delgado de cerdos, terneros y corderos. Esta adherencia permite a la bacteria permanecer unida al epitelio y escapar a la acción limpiadora de los movimientos intestinales.

Alelo: Los humanos son portadores de dos pares de cromosomas, emparentados. Los genes son equivalentes en dos pares que pueden ser diferentes, por ejemplo a causa de nucleótido polimorfo. Un alelo es uno de los dos (o más) formas de un gen en particular.

Citocinas: Antiguamente las citocinas secretadas por los linfocitos se llamaban linfocinas, y las producidas por monocitos y macrófagos se denominaban monocinas, pero en la actualidad ya no se aplica esta distinción, puesto que las citocinas rara vez son elaboradas.

Eucariótica: un organismo cuyas células tienen una estructura interna compleja, incluyendo un núcleo. Los animales, las plantas y el reino fungi todos son eucariotes.

Endotoxina: f. cualquier toxina microbiana que no es secretada o liberada por la célula más que cuando tiene lisis celular. Puede estar unida a la superficie celular o ser intracelular. // Término genérico que engloba los lipopolisacáridos de la pared celular de las bacterias Gram-negativas. En la mayoría de los casos el término endotoxina puede equipararse al de lipopolisacárido (LPS). Las endotoxinas, al ser inyectadas en un animal, provocan una serie de efectos fisiológicos, como fiebre (efecto pirógeno, que es el más característico), leucopenia, alteraciones vasculares inflamatorias, activación de la coagulación, del sistema del complemento e inmunológicos y de las quininas. Así el animal puede desarrollar diarrea, experimentar una rápida disminución del número de linfocitos, leucocitos y plaquetas, y entrar en un estado inflamatorio generalizado. La administración de dosis altas de

endotoxina puede causar shock hemorrágico, necrosis tisular y, finalmente, la muerte. La mayor parte de la toxicidad de la endotoxina se debe a su porción lipídica (lípidido A en el LPS) de la molécula.

Enterocito: células predominantes en la mucosa del intestino delgado. Son células columnares altas y responsables de la digestión final y la absorción de nutrientes, electrolitos y agua.

Enterotoxina: f. Toxina secretada por microorganismos (exotoxina), que actúa sobre la mucosa intestinal produciendo la secreción masiva de líquidos a la luz del intestino y la consiguiente diarrea. Estos efectos se producen, bien por la ingestión de enterotoxinas preexistentes en un alimento o bien por la de un organismo productor de la misma. La mayoría de las enterotoxinas están compuestas de dos tipos de subunidades: la subunidad A (enzimáticamente activa) es responsable de la toxicidad, y la subunidad B facilita la unión a la célula diana. Entre las exotoxinas mejor conocidas destacan la del cólera y las producidas por los organismos responsables de la intoxicación alimentaria, como *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Clostridium perfringens*, y algunas cepas (denominadas por ello entero toxigénicas o ETEC) de *Escherichia coli*. Muchas enterotoxinas están codificadas por plásmidos o bacteriófagos residentes en la célula bacteriana.

Gangliosido: tipo de cerebrósido que contiene galactosa y se halla en los tejidos del sistema nervioso central; son glucolípidos de la composición básica del ácido ceramida-glucosa-galactosa-N-acetil neuramínico. La forma GM1 se acumula en los tejidos en la gangliosidosis generalizada, observada en la vaca frisona, los perros y gatos. La forma GM2 se acumula en una enfermedad similar de los cerdos Yorkshire, perros y gatos.

Genoma: la secuencia completa de ADN de un organismo

Genotipo: el juego de genes que un individuo porta; se refiere a todos los pares de alelos en particular (formas alternativas de un gen) que una persona tiene en la región de su genoma.

Infección: f. Invasión del organismo por gérmenes patógenos, que se establecen y se multiplican. Dependiendo de la virulencia del germen, de su concentración y de

las defensas del hospedero, se desarrolla una enfermedad infecciosa (causada por una lesión celular local, secreción de toxinas o por la reacción antígeno-anticuerpo), una enfermedad subclínica o una convivencia inocua.

Intrones y exones: Los genes se transcriben como una secuencia continua, pero solo algunos segmentos de las moléculas de ARN mensajero resultan que contienen información que codifica para los genes que producen una proteína. Estos segmentos también son llamados exones. Las regiones entre exones se conocen como intrones y se unen al ARN antes que este hecho el producto.

Lipopolisacarido: Inmunología; m. Estructura de la membrana externa de las bacterias Gram-negativas. Presenta múltiples acciones biológicas, entre las que se encuentran la inducción de la fiebre, activación de la cascada del complemento y de la coagulación, estimulación de la producción de IL-1 y TNF- α , etc. Se comporta como un mitógeno para los linfocitos B.// Microbiología; m. Estructura de la membrana externa de las bacterias Gram-negativas. También denominado endotoxina. Contiene una parte lipídica (lípidio A) inserta en la membrana y una región polisacáridica expuesta al exterior (cadena O).

Locus: m. posición que ocupa un gen en el genoma.

Polirradiculoneuritis: polineuritis aguda que afecta a los nervios periféricos y las raíces nerviosas espinales.

Portador: animal que hospeda un microorganismo patógeno en su cuerpo sin manifestar signos, actuando así como portador o distribuidor de infección. Un portador verdadero es aquel que tiene una infección latente y parece sano. Otros tipos de portadores son los portadores incubadores; cuando el animal todavía no manifiesta signos clínicos, o un portador convaleciente cuando ha superado el estado clínico.

Reacción antígeno-anticuerpo: Interacción específica, reversible, que puede visualizarse in vitro mediante la realización de diferentes pruebas serológicas (aglutinación, precipitación, inmunoenzimáticas, etc.). Pueden utilizarse para la identificación de antígenos en tejidos, células, o bien, para la detección de anticuerpos específicos, en muestras de suero u otros fluidos.

Reservorio: 1.lugar o cavidad de almacenamiento. 2. Hospedador alternativo o portador pasivo de un organismo patógeno.

Síndrome de Guillain-Barré: polirradiculoneuritis inflamatoria de presentación aguda debida a una desmielinización de los troncos nerviosos o de las raíces. Se acompaña de una disociación albuminocitológica en el líquido cefalorraquídeo. Su causa se desconoce, pero tienen un importante papel los factores inmunológicos.

Síndrome de Miller-Fisher: Afectación de los pares craneales, de causa inflamatoria, que se puede asociar a una polirradiculoneuritis o síndrome de Guillain-Barré.

Síndrome de Reiter: Su causa es desconocida y se caracteriza por uretritis, conjuntivitis y artritis. Afecta predominantemente a hombres y mujeres.

20. Referencias

- Aarestrup, F. M. y J. Engberg. (2001) **Antimicrobial resistance of thermophilic *Campylobacter***. *Vet Res*;32(3-4):311-321.
- Abram, M., D. Vu kovic, B. Wraber y M. Doric. (2000) **Plasma cytokine response in mice with bacterial infection**. *Mediators Inflamm*;9(5):229-234.
- Adesiyun, A. A. *et al.* (2001) **A longitudinal study on enteropathogenic infections of livestock in Trinidad**. *Rev Soc Bras Med Trop*;34(1):29-35.
- Altekruse, S. F., N. J. Stern, P. I. Fields y D. L. Swerdlow. (1999) ***Campylobacter jejuni*--an emerging foodborne pathogen**. *Emerg Infect Dis*;5(1):28-35.
- Aubry-Damon, H. y P. Courvalin. (1999) **Bacterial resistance to antimicrobial agents: selected problems in France, 1996 to 1998**. *Emerg Infect Dis*;5(3):315-320.
- Bang, D. D. (1998) **Preliminary results of danish nacional surveillance for *Campylobacter* in broiler production and perspectiva for PCR - based mass screening programmes**. *Cost action 97 pathogenic micro-organisms in poultry and eggs*:9-13.
- Bang, D. D., E. M. Nielsen, K. Knudsen y M. Madsen. (2003a) **A one-year study of *Campylobacter* carriage by individual Danish broiler chickens as the basis for selection of *Campylobacter spp.* strains for a chicken infection model**. *Epidemiol Infect*;130(2):323-333.
- Bang, D. D. *et al.* (2003b) **PCR detection of seven virulence and toxin genes of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* isolates from Danish pigs and cattle and cytolethal distending toxin production of the isolates**. *J Appl Microbiol*;94(6):1003-1014.
- Bang, D. D. *et al.* (2001) **Prevalence of cytolethal distending toxin (cdt) genes and CDT production in *Campylobacter spp.* isolated from Danish broilers**. *J Med Microbiol*;50(12):1087-1094.
- Barrow, P. A. y K. Page. (2000) **Inhibition of colonisation of the alimentary tract in young chickens with *Campylobacter jejuni* by pre-colonisation with strains of *C. jejuni***. *FEMS Microbiol Lett*;182(1):87-91.
- Baze, W. B. y B. J. Bernacky. (2002) ***Campylobacter*-induced fetal death in a rhesus monkey**. *Vet Pathol*;39(5):605-607.
- Berrang, M. E., R. J. Buhr y J. A. Cason. (2000) ***Campylobacter* recovery from external and internal organs of commercial broiler carcass prior to scalding**. *Poult Sci*;79(2):286-290.
- Berrang, M. E. y J. A. Dickens. (2000) **Presence and level of *Campylobacter spp.* On Broiler carcasses throughout the processing plant**. *Appl. Poultry Res J*;9:43-47.
- Bolder, N. M., J. A. Wagenaar, F. F. Putirulan, K. T. Veldman y M. Sommer. (1999) **The effect of flavophospholipol (Flavomycin) and salinomycin sodium (Sacox) on the excretion of *Clostridium perfringens*, *Salmonella enteritidis*, and *Campylobacter jejuni* in broilers after experimental infection**. *Poult Sci*;78(12):1681-1689.

- Bondurant, R. H. (1999) **Inflammation in the Bovine Female Reproductive Tract Animal.** *J Anim Sci / J. Dairy Sci*;77(2).
- Brooks, B. W., M. M. García, R. H. Robertson y H. Lior. (1996) **Electrophoretic and immunoblot análisis of *Campylobacter fetus* lipopolysaccharides.** *Veterinary microbiology J*;51:105-114.
- Brooks, B. W., R. H. Robertson, C. L. Lutze-Wallace y W. Pfahler. (2001) **Identification, characterization, and variation in expression of two serologically distinct O-antigen epitopes in lipopolysaccharides of *Campylobacter fetus* serotype A strains.** *Infect Immun*;69(12):7596-7602.
- Brooks, B. W., R. H. Robertson, C. L. Lutze-Wallace y W. Pfahler. (2002) **Monoclonal antibodies specific for *Campylobacter fetus* lipopolysaccharides.** *Vet Microbiol*;87(1):37-49.
- Byrd, J. A. et al. (1998) **Incidence of *Campylobacter* in crops of preharvest market-age broiler chickens.** *Poult Sci*;77(9):1303-1305.
- Coker, A. O., R. D. Isokpehi, B. N. Thomas, K. O. Amisu y C. L. Obi. (2002) **Human campylobacteriosis in developing countries.** *Emerg Infect Dis*;8(3):237-244.
- de Vargas, A. C., M. M. Costa, M. H. Vainstein, L. C. Kreutz y J. P. Neves. (2002) ***Campylobacter fetus* subspecies *venerealis* surface array protein from bovine isolates in Brazil.** *Curr Microbiol*;45(2):111-114.
- Duim, B., T. M. Wassenaar, A. Rigter y J. Wagenaar. (1999) **High-resolution genotyping of *Campylobacter* strains isolated from poultry and humans with amplified fragment length polymorphism fingerprinting.** *Appl Environ Microbiol*;65(6):2369-2375.
- Duong, B. D., K. a. Petersen y M. M. (2001) **Development of a PCR assay suitable for *Campylobacter spp* Mass Screening programs in Broiler Production.** *Rapid Methods and Automation in Microbiology J*;9:97-113.
- Engberg, J., F. M. Aarestrup, D. E. Taylor, P. Gerner-Smidt y I. Nachamkin. (2001) **Quinolone and macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *C. coli*: resistance mechanisms and trends in human isolates.** *Emerg Infect Dis*;7(1):24-34.
- Engvall, E. O. et al. (2002) **Validation of a polymerase chain reaction/restriction enzyme analysis method for species identification of thermophilic campylobacters isolated from domestic and wild animals.** *J Appl Microbiol*;92(1):47-54.
- Enriquez, C., N. Nwachuku y C. P. Gerba. (2001) **Direct exposure to animal enteric pathogens.** *Rev Environ Health*;16(2):117-131.
- Evans, M. C. y H. C. Wegener. (2003) **Antimicrobial growth promoters and *Salmonella spp.*, *Campylobacter spp.* in poultry and swine, Denmark.** *Emerg Infect Dis*;9(4):489-492.
- Fields, P. I. y D. L. Swerdlow. (1999) ***Campylobacter jejuni*.** *Clin Lab Med*;19(3):489-504, v.
- Frost, J. A., A. N. Oza, R. T. Thwaites y B. Rowe. (1998) **Serotyping scheme for *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* based on direct agglutination of heat-stable antigens.** *J Clin Microbiol*;36(2):335-339.

- Giacoboni, G., M. C. y. Puchuri y C. R. (1999) **Campylobacter** termotolerante en menudos y carcasas de pollos provenientes de diferentes comercios de la ciudad de la plata (Argentina). *Analecta veterinaria*;19(1/2):51-54.
- Gil S. A., e. a. (2002) **Salmonelosis** no tifoidea en un área de salud de Navarra, España. *Rev Esp Salud Pública*;76(N.º 1):49-56.
- Gillespie, I. A. et al. (2002) **A case-case comparison of Campylobacter coli and Campylobacter jejuni** infection: a tool for generating hypotheses. *Emerg Infect Dis*;8(9):937-942.
- Grogono-Thomas, R., M. J. Blaser, M. Ahmadi y D. G. Newell. (2003) **Role of S-layer protein antigenic diversity in the immune responses of sheep experimentally challenged with Campylobacter fetus subsp. fetus**. *Infect Immun*;71(1):147-154.
- Grogono-Thomas, R., J. Dworkin, M. J. Blaser y D. G. Newell. (2000) **Roles of the surface layer proteins of Campylobacter fetus subsp. fetus in ovine abortion**. *Infect Immun*;68(3):1687-1691.
- Hald, B., K. Knudsen, P. Lind y M. Madsen. (2001a) **Study of the infectivity of saline-stored Campylobacter jejuni for day-old chicks**. *Appl Environ Microbiol*;67(5):2388-2392.
- Hald, B. y M. Madsen. (1997) **Healthy puppies and kittens as carriers of Campylobacter spp., with special reference to Campylobacter upsaliensis**. *J Clin Microbiol*;35(12):3351-3352.
- Hald, B., E. Rattenborg y M. Madsen. (2001b) **Role of batch depletion of broiler houses on the occurrence of Campylobacter spp. in chicken flocks**. *Letts Appl Microbiol*;32(4):253-256.
- Hald, B., Wedderkopp A. y a. M. M. (2000) **Thermophilic Campylobacter spp. In danish broiler production: a cross-sectional survey and a retrospective análisis of risk factors for occurrence in broiler flocks**. *Avian Pathology* 29:123-131;29:123-131.
- Harvey, R. B. et al. (2001) **Effects of feed withdrawal and transport on cecal environment and Campylobacter concentrations in a swine surgical model**. *J Food Prot*;64(5):730-733.
- Harvey, R. B. et al. (2000) **Diminution of Campylobacter colonization in neonatal pigs reared off-sow**. *J Food Prot*;63(10):1430-1432.
- Harvey, R. B. et al. (1999) **Prevalence of Campylobacter spp isolated from the intestinal tract of pigs raised in an integrated swine production system**. *J Am Vet Med Assoc*;215(11):1601-1604.
- Hudson, J. A., C. Nicol, J. Wright, R. Whyte y S. K. Hasell. (1999) **Seasonal variation of Campylobacter types from human cases, veterinary cases, raw chicken, milk and water**. *J Appl Microbiol*;87(1):115-124.
- Jeffrey, J. S., E. R. Atwill y A. Hunter. (2001) **Prevalence of Campylobacter and Salmonella at a squab (young pigeon) processing plant**. *Poult Sci*;80(2):151-155.
- Kanj, S. S., G. F. Araj, A. Taher y L. B. Reller. (2001) **Campylobacter fetus pericarditis in a patient with beta-thalassemia: case report and review of the literature**. *Clin Microbiol Infect*;7(9):510-513.

- Krause, R. *et al.* (2002) Recurrent septicemia due to *Campylobacter fetus* and *Campylobacter lari* in an immunocompetent patient. *Infection*;30(3):171-174.
- Lastovica, A. J. (2003) Molecular typing of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. *J Clin Microbiol*;41(3):1349; author reply 1349-1350.
- Lucey, B. *et al.* (2000) Integronlike structures in *Campylobacter spp.* of human and animal origin. *Emerg Infect Dis*;6(1):50-55.
- Lund, M. *et al.* (2003) Evaluation of PCR for detection of *Campylobacter* in a national broiler surveillance programme in Denmark. *J Appl Microbiol*;94(5):929-935.
- Madden, R. H., L. Moran y P. Scates. (1998) Frequency of occurrence of *Campylobacter spp.* in red meats and poultry in Northern Ireland and their subsequent subtyping using polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism and the random amplified polymorphic DNA method. *J Appl Microbiol*;84(5):703-708.
- Madden, R. H., L. Moran y P. Scates. (2000) Optimising recovery of *Campylobacter spp.* from the lower porcine gastrointestinal tract. *J Microbiol Methods*;42(2):115-119.
- Martino, P. E., N. O. Stanchi, D. O. y. Arias y E. M. Gatti. (2000) Riesgo de la salud pública por exposición a animales de peletería. *ANALECTA VETERINARIA*;20(1):14-19.
- Misawa, N. *et al.* (2002) Isolation and characterization of *Campylobacter*, *Helicobacter*, and *Anaerobiospirillum* strains from a puppy with bloody diarrhea. *Vet Microbiol*;87(4):353-364.
- Moran, A. P. *et al.* (1996) Biological characterization of *Campylobacter fetus* lipopolysaccharides. *FEMS Immunol Med Microbiol*;15(1):43-50.
- Moser, I., B. Rieksneuwohner, P. Lentzsch, P. Schwerk y L. H. Wieler. (2001) Genomic heterogeneity and O-antigenic diversity of *Campylobacter upsaliensis* and *Campylobacter helveticus* strains isolated from dogs and cats in Germany. *J Clin Microbiol*;39(7):2548-2557.
- Musgrove, M. T., M. E. Berrang, J. A. Byrd, N. J. Stern y N. A. Cox. (2001) Detection of *Campylobacter spp.* in ceca and crops with and without enrichment. *Poult Sci*;80(6):825-828.
- Nachamkin, I., B. M. Allos y T. Ho. (1998) *Campylobacter* species and Guillain-Barre syndrome. *Clin Microbiol Rev*;11(3):555-567.
- Newell, D. G. *et al.* (2001) Changes in the carriage of *Campylobacter* strains by poultry carcasses during processing in abattoirs. *Appl Environ Microbiol*;67(6):2636-2640.
- On, S. L. (2001) Taxonomy of *Campylobacter*, *Arcobacter*, *Helicobacter* and related bacteria: current status, future prospects and immediate concerns. *Symp Ser Soc Appl Microbiol* (30):1S-15S.
- Petersen, L., E. M. Nielsen, J. Engberg, S. L. On y H. H. Dietz. (2001a) Comparison of genotypes and serotypes of *Campylobacter jejuni* isolated from Danish wild mammals and birds and from broiler flocks and humans. *Appl Environ Microbiol*;67(7):3115-3121.

- Petersen, L., E. M. Nielsen y S. L. On. (2001b) **Serotype and genotype diversity and hatchery transmission of *Campylobacter jejuni* in commercial poultry flocks.** *Vet Microbiol*;82(2):141-154.
- Petersen, L. y L. W. y. Stephen. (2002) **Ussery Visualization and Signi. cance of DNA Structural Motifs in the *Campylobacter jejuni* Genome.** *Genoma Letters*;1:16-25.
- Piddock, L. J., V. Ricci, K. Stanley y K. Jones. (2000) **Activity of antibiotics used in human medicine for *Campylobacter jejuni* isolated from farm animals and their environment in Lancashire, UK.** *J Antimicrob Chemother*;46(2):303-306.
- Slader, J. *et al.* (2002) **Impact of transport crate reuse and of catching and processing on *Campylobacter* and *Salmonella* contamination of broiler chickens.** *Appl Environ Microbiol*;68(2):713-719.
- Steinhauserova, I., K. Fojtikova y J. Klimes. (2000) **The incidence and PCR detection of *Campylobacter upsaliensis* in dogs and cats.** *Lett Appl Microbiol*;31(3):209-212.
- Teuber, M. (1999) **Spread of antibiotic resistance with food-borne pathogens.** *Cell Mol Life Sci*;56(9-10):755-763.
- Teuber, M. (2001) **Veterinary use and antibiotic resistance.** *Curr Opin Microbiol*;4(5):493-499.
- Teuber, M., L. Meile y F. Schwarz. (1999) **Acquired antibiotic resistance in lactic acid bacteria from food.** *Antonie Van Leeuwenhoek*;76(1-4):115-137.
- Van Looveren, M. *et al.* (2001) **Antimicrobial susceptibilities of *Campylobacter* strains isolated from food animals in Belgium.** *J Antimicrob Chemother*;48(2):235-240.
- Vargas, A. C., M. M. Costa, M. H. Vainstein, L. C. Kreutz y J. P. Neves. (2003) **Phenotypic and molecular characterization of bovine *Campylobacter fetus* strains isolated in Brazil.** *Vet Microbiol*;93(2):121-132.
- Vellinga, A. y F. Van Loock. (2002) **The dioxin crisis as experiment to determine poultry-related *campylobacter* enteritis.** *Emerg Infect Dis*;8(1):19-22.
- Waldenstrom, J. *et al.* (2002) **Prevalence of *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter lari*, and *Campylobacter coli* in different ecological guilds and taxa of migrating birds.** *Appl Environ Microbiol*;68(12):5911-5917.
- Wang, B., E. Kraig y D. Kolodrubetz. (1998) **A new member of the S-layer protein family: characterization of the crs gene from *Campylobacter rectus*.** *Infect Immun*;66(4):1521-1526.
- Wassenaar, T. M. (1997) **Toxin production by *Campylobacter spp.*** *Clin Microbiol Rev*;10(3):466-476.
- Wesley, I. V. *et al.* (1998) ***Campylobacter spp.* and *Yersinia enterocolitica* in Growing Pigs in Iowa and North Carolina: A Pilot Study.** *Iowa State University Health/Food Safety.*
- Whyte, P., J. D. Collins, K. McGill, C. Monahan y H. O'Mahony. (2001) **The effect of transportation stress on excretion rates of campylobacters in market-age broilers.** *Poult Sci*;80(6):817-820.