

Hernández Cortez Cecilia*
 Ma. Guadalupe Aguilera Arreola*
 Castro Escarpullí Graciela*

Campylobacter jejuni: ¿una bacteria olvidada? Situación en México

Campylobacter jejuni: ¿A forgotten bacteria? Its situation in Mexico

Fecha de aceptación: octubre 2012

Resumen

El *Campylobacter jejuni* es uno de los agentes que causan gastroenteritis en humanos y una de las bacterias que se encuentra principalmente relacionada con el síndrome de Guillain-Barré. Se lo considera un microorganismo comensal de pollos y otros animales. En México, la búsqueda del *C. jejuni* y otras especies del género *Campylobacter* no se lleva a cabo de manera rutinaria en los laboratorios clínicos. Sin embargo, es importante realizarlo ya que, además de causar gastroenteritis, está involucrado en enfermedades autoinmunes importantes que afectan a personas de diferentes grupos de edad. Conocer la situación real del *C. jejuni* en nuestro país ayudará a entender por qué parece ser una bacteria olvidada, pues se sabe que su frecuencia de aislamiento es más alta en países desarrollados que en los subdesarrollados. Por esto mismo no debe dejar de realizarse su búsqueda rutinaria, pues podrían darse a conocer resultados relevantes sobre la presencia y el aislamiento de este microorganismo en población mexicana y en los animales de consumo humano, siendo estos últimos la principal fuente de contaminación. La presente revisión, por lo tanto, pretende fungir como un documento de información actual sobre este microorganismo, con énfasis en los métodos de diagnóstico empleados para identificarlo. También tiene como finalidad informar acerca de los estudios más relevantes sobre las enfermedades ocasionadas por dicha bacteria, realizados en México y en otros países, así como del estado de desarrollo de las vacunas contra ella, y del tratamiento, manejo y prevención de la campilobacteriosis.

Palabras clave: *Campylobacter jejuni*, síndrome de Guillain-Barré, gastroenteritis, métodos de identificación, vacunas, prevención, situación en México.

Abstract

Campylobacter jejuni is one of the causative agents of gastroenteritis in humans, and it is one of the bacteria related mainly with the Guillain-Barré syndrome. It is considered a commensal microorganism of poultry and other animals. In Mexico, the search for *C. jejuni* and other species of the *Campylobacter* genus is not performed routinely in clinical laboratories; however, it is important to perform this search because, aside from causing gastroenteritis, this bacteria is involved in important autoimmune diseases that affect people of all ages. Knowing the actual situation of *C. jejuni* in our country will help to understand why it is an apparently forgotten bacterium, since we know its isolation is much higher in developed countries than in underdeveloped ones. For this reason, its routine search should not be abandoned, because it would probably yield relevant results on the presence and isolation of this microorganism in the Mexican population and in those animals meant for human consumption, which are the main source of contamination. Based on the aforementioned, the present review is aimed at covering the current information about this microorganism, placing emphasis on the diagnostic methods used for its identification, the most relevant studies performed in Mexico, and in other countries on the diseases caused by this bacteria, the state of vaccine development against it, as well as the treatment, management, and prevention of campilobacteriosis.

Keywords: *Campylobacter jejuni*, Guillain-Barré syndrome, gastroenteritis, identification methods, vaccines, prevention, current situation in Mexico.

*Laboratorio de Bacteriología Médica. Departamento de Microbiología. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional. Prolongación de Carpio y Plan de Ayala s/n, Col. Santo Tomás,

Delegación Miguel Hidalgo, México, Distrito Federal, CP 11340.
 Teléfono: 57296300 (ext. 62374)
 Fax: 57296207
 Dirección electrónica: chelacastro@hotmail.com

El *Campylobacter* se caracteriza por ser una bacteria Gram negativa, aerobia, microaerofílica, móvil. Presenta formas pleomorfas, pudiendo observarse como bacilos delgados curvos, espirales, en coma, eses y cocoides sobretodo en cultivos viejos.¹ Pueden crecer a dos temperaturas: 37° y 42° C.² La taxonomía de este género ha cambiado dramáticamente desde su descubrimiento, en 1963, por Sebald y Véron.^{3,4} Actualmente, comprende 25 especies, dos especies provisionales y ocho subespecies, muchas de las cuales son de importancia clínica y económica.⁵

El *Campylobacter jejuni* es una de las especies más importantes, la cual comprende dos subespecies: *C. jejuni* subsp. *jejuni* y *C. jejuni* subsp. *doylei*. La subespecie *jejuni* simplemente es referida como *C. jejuni* y, desde 1970, se la reconoce como la bacteria más aislada a partir de humanos con gastroenteritis. Además, está involucrada en otras enfermedades,⁶ tales como proctitis, septicemia, meningitis, aborto y enfermedades autoinmunes (síndrome de Reiter y síndrome de Guillain-Barré).¹ En pollos y otras especies de aves, así como en perros, cerdos, ovejas y ganado, se considera un organismo comensal, por lo que es uno de los patógenos más importantes presentes y transmitidos por alimentos de origen animal.⁷ Actualmente, existen especies de *Campylobacter* spp., denominadas emergentes, que incluyen: *Campylobacter concisus*, *Campylobacter upsaliensis*, *Campylobacter lari*, y *Campylobacter ureolyticus*. Las dos primeras son las especies emergentes que de manera más predominante se aíslan a partir de pacientes con diarrea. No todas las especies se consideran patógenos emergentes debido a que algunas son de reciente identificación y, por lo tanto, no se sabe cuál es su relevancia clínica y su potencial patogénico. El reconocimiento de la emergencia de ciertas especies de *Campylobacter* spp. en las enfermedades gastrointestinales se debe, en gran parte, a la capacidad de aislar y detectar estas bacterias en el tracto intestinal mediante técnicas de biología molecular, metodologías de aislamiento innovadoras, y por el entendimiento de las necesidades nutricionales y condiciones de crecimiento de estos microorganismos.⁵

Las enfermedades en humanos

La gastroenteritis causada por el *C. jejuni* es el síndrome más común en los humanos.¹ El síndrome diarreico, que generalmente es autolimitado, puede ir acompañado de dolor abdominal, fiebre, náuseas y ocasionalmente de vómito, por lo que no se recomienda el uso de antibióticos. Los sitios habituales de la infección suelen ser el yeyuno y el íleon. La presencia de sangre y de leucocitos en las heces de las personas infectadas indica el poder invasivo de la bacteria. La dosis infectiva del *Campylobacter* es baja en comparación con la *Salmonella*, y se ha demostrado que entre 500 y 800 células son suficientes para instaurar la enfermedad, mientras que por debajo de 100 células la enfermedad no se desarrolla.^{8,9} El periodo de incubación es, regularmente, de 2 a 10 días. La enfermedad puede complicarse con colitis ulcerativa aguda, artritis reactiva, artritis séptica y meningitis. Por otro lado, el *C. jejuni* es uno de los agentes más importantes causantes de diarrea del viajero.¹⁰

Varios estudios han confirmado que los pacientes con síndrome de Guillain-Barré han tenido infección pre-

via por *C. jejuni*. Este síndrome es la causa más común de parálisis neuromuscular aguda; es una enfermedad adquirida, monofásica y de origen autoinmune; se caracteriza por debilidad simétrica de las piernas, pérdida de los reflejos de estiramiento muscular, con pocos síntomas sensitivos y disfunción autonómica variable. La mayoría de los casos aparecen en la adolescencia tardía y en adultos jóvenes; en la vejez, la incidencia es de 8.6 casos por 100 000 habitantes mayores de 70 años.¹¹ En niños de 5 a 9 años de edad hay un ligero aumento en el riesgo, así como en la adolescencia, predominando levemente en el varón, aunque el riesgo es similar en hombres y mujeres.¹² El pronóstico suele ser bueno, empero las secuelas neurológicas graves son frecuentes. La mortalidad es de 1% a 3%.^{7,8}

La enfermedad en los animales

En los animales (pollos y otras aves de corral), el *C. jejuni* puede colonizar en un número elevado que rebasa 1010 unidades formadoras de colonias (UFC) por gramo de intestino infectado. El sitio anatómico principal de colonización es el ciego, donde el *C. jejuni* se encuentra en la capa mucosa de las células epiteliales. Se ha observado que existe una pequeña inhibición de la invasión a la célula epitelial humana por el *C. jejuni* en presencia de moco intestinal de pollo, lo cual sugiere que esto es lo que ocasiona la infección asintomática en estos animales. Como un hospedero natural y una importante fuente de contaminación para los humanos, el pollo es un buen modelo para estudiar los aspectos básicos de colonización del hospedero.⁷

Factores de virulencia y mecanismo de patogenicidad del *Campylobacter jejuni*

El *C. jejuni*, al igual que otras bacterias, posee factores de virulencia, entre los que podemos citar: la membrana externa del *Campylobacter* contiene un lipopolisacárido (LPS) con la típica actividad endotóxica; la cápsula es importante para la virulencia, la adhesión a las células epiteliales y la invasión; el lipooligosacárido (LOS) es también muy variable y participa en la resistencia, la adherencia a las células epiteliales y la invasión, y, además, la estructura del LOS puede mostrar mimetismo molecular de los gangliósidos neuronales, los cuales están relacionados con el síndrome de Guillain-Barré; muchos antígenos O del *C. jejuni* poseen estructuras que tienen ácido siálico, su gran parecido con los observados en los gangliósidos humanos, como GM1, así como su presencia en cepas aisladas de pacientes que desarrollan el síndrome de Guillain-Barré sugiere su participación en la patogenia de este síndrome; el flagelo se requiere para la colonización, la virulencia y la invasión de las células epiteliales, y también actúa como un aparato de secreción para antígenos de invasión; el sistema N-glicosilación modifica algunas proteínas periplásmicas y de membrana externa. El N-glicano es importante para la colonización, la adherencia y la invasión de células epiteliales, pero el papel de este glicano en estos procesos aún no es completamente claro. También se ha descrito que entre las cepas del *C. jejuni* se conserva un antígeno de superficie (PEB1) que parece ser la adhesina principal y que se considera un candidato para el desarrollo de una vacuna.^{7,13,14}

Un factor de virulencia muy importante es la toxina distendente citoletal (CDT por sus siglas en inglés cytolethal distending toxin), que consta de tres subunidades: CdtA, CdtB, y CdtC. Al parecer la CdtA y la CdtC se unen a un receptor desconocido en la superficie de la célula hospedera; la CdtB, mediante un transporte activo, es llevada al núcleo en donde la toxina rompe la doble cadena de DNA y detiene el ciclo celular, por lo que la CdtB puede actuar como una DNasa para causar daño directamente al DNA.⁷ En el cuadro 1 se muestran algunos de los factores de virulencia y el papel que desempeñan en el mecanismo de patogenicidad del *C. jejuni*.

La secuencia del genoma completo de varias cepas de *C. jejuni* ha dado origen a realizar nuevas investigaciones que pretenden revelar el mecanismo potencial por el cual esta bacteria se asocia con el hospedero. Por ejemplo, la secuencia completa del plásmido pVir permitió identificar un sistema de secreción tipo IV (SSTIV), mismo que juega un papel importante en la invasión celular y en la patogenicidad en general.^{7,8,15}

Los mecanismos de patogenicidad del *C. jejuni* en el tracto gastrointestinal del humano aún no se ha terminado de elucidar. No obstante, se sabe, a grandes rasgos, que el *C. jejuni* puede infectar a humanos directamente a través del agua (ya que esta bacteria puede estar en los suministros en donde, por cierto, se asocia con protozoos, tales como las amibas de vida libre), o mediante el consumo de productos animales contaminados mal cocinados (como el pollo, pues se sabe que este microorganismo coloniza su tracto gastrointestinal y lo adquieren sus crías a través de la ruta fecal-oral convirtiéndose, así,

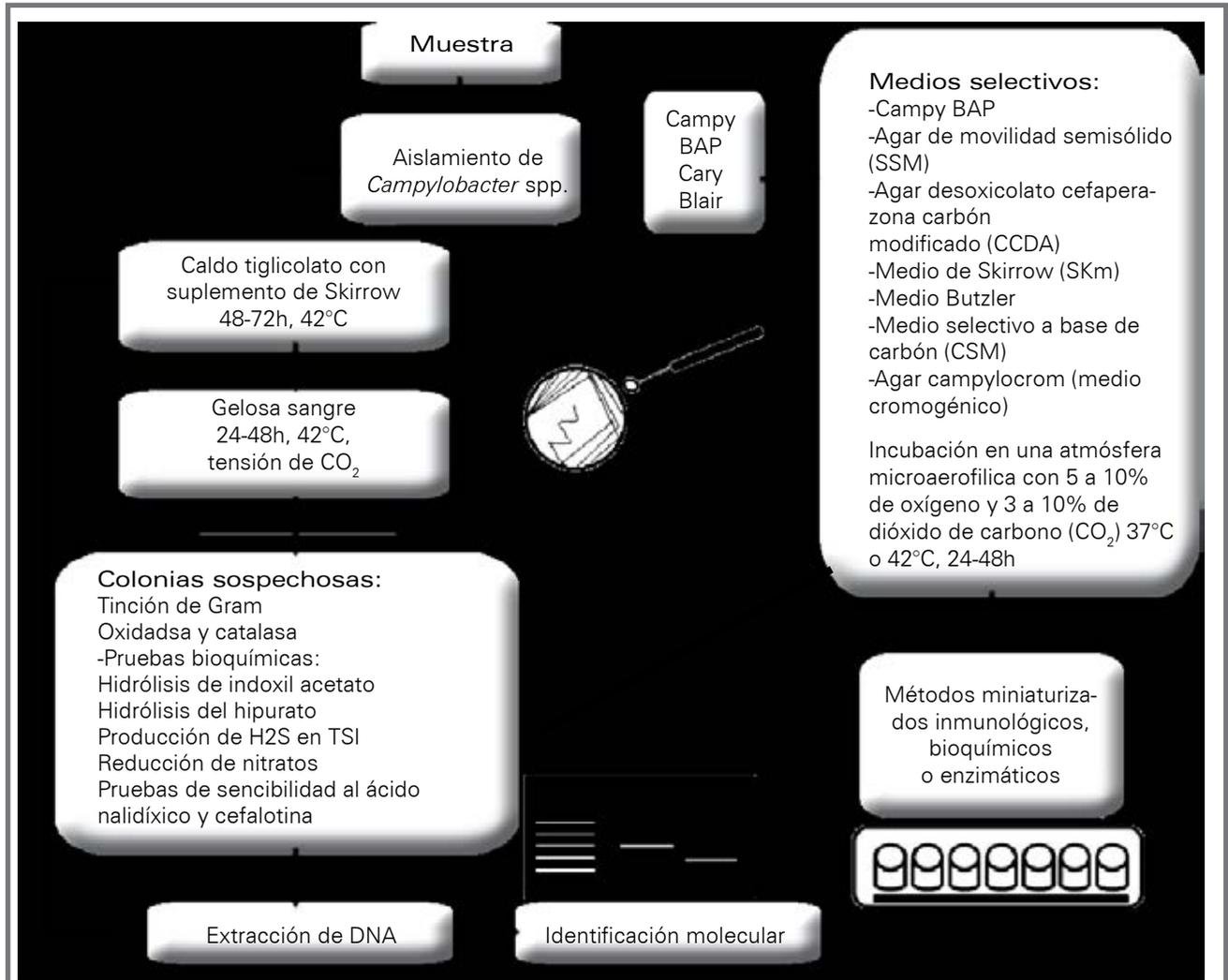
en la principal fuente de contaminación). Además, estas bacterias son capaces de formar biopelícula, y su persistencia en el intestino así como su capacidad invasiva traen como consecuencia la inflamación y la diarrea.⁷ En cultivos celulares se ha demostrado que hay especies emergentes del *Campylobacter* que pueden atacar e invadir las células epiteliales del intestino, produciendo toxinas que alteran las funciones o causan la muerte de las células hospederas al cruzar las barreras mecánicas e inmunológicas del tracto gastrointestinal, siendo la mucosa intestinal la primera barrera de defensa.⁵ En general, la infección por *Campylobacter* puede llevarse a cabo en cuatro etapas: colonización, adherencia en células intestinales, invasión, y producción de toxinas, como la CDT.¹⁶ En particular, el *C. jejuni* se adhiere a la superficie apical de las células del epitelio intestinal, encontrándose involucradas adhesinas como la CadF, la PEB1, la JlpA, y una proteína de membrana externa de 43 kDa. Las bacterias adheridas invaden la célula hospedera secretando diversos factores de virulencia que pueden activar la fosforilación de proteínas y liberar Ca²⁺ de los depósitos intracelulares. Una cascada de señalización se activa, ocasionando disrupción localizada de filamentos y formación de protrusiones que permiten el paso de otras bacterias; hay entrada por endocitosis y formación de una vacuola que envuelve la bacteria y permite el movimiento vía dineína a través de los microtúbulos de la superficie basolateral por exocitosis. La acción de la toxina CDT induce la muerte de la célula y la liberación de interleucina 8 (IL-8). Posteriormente, la bacteria es liberada para poder invadir otras células adyacentes, o para sobrevivir dentro de macrófagos para su diseminación local.^{17,18}

Cuadro 1
Algunos factores de virulencia del *Campylobacter jejuni*.

Factor de virulencia	Papel que desempeña en el mecanismo de patogenicidad
Presencia de flagelos	Motilidad, adherencia, colonización del hospedero, secreción e invasión. Secreción de proteínas: Cia (<i>Campylobacter</i> invasión antigens), FlaC (invasión en algunas cepas), FspA2 (flagella secreted protein, inducción de muerte apoptótica).
Cápsula	CPS (<i>C. jejuni</i> polysaccharide capsule). La ausencia de cápsula afecta la adherencia, resistencia al suero y reduce la colonización en hurones (<i>in vitro</i>).
Lipopolisacárido (LPS)	Actividad endotóxica típica.
Producción de proteínas citotóxicas	Intervienen en el desarrollo clínico de la enfermedad.
Toxinas extracelulares	Actividad citopática y enterotoxinas clásicas parecidas a las de <i>E. coli</i> .
Toxina distentora citoletal (CDT, cytolethal distending toxin)	Codificada por 3 genes (cdtA, cdtB, cdtC). Ocasiona distensión de la célula y provoca su muerte, que se observa con el plegado y la desintegración de la membrana celular y núcleo fragmentado.
Plásmido pVir	Codifica para un sistema de secreción tipo IV (SSTIV) que participa en la invasión celular y patogenicidad.
Gen hipO	Codifica para una hipuricasa, principal gen para la identificación de cepas.

Basado en Cervantes y Cravioto, 2007; Poly y Guerry, 2008.

Gráfica 1
Identificación del *Campylobacter* spp. La gráfica muestra la marcha que se debe seguir para llevar a cabo la identificación de cepas del *Campylobacter* spp., a partir de una muestra clínica.
 Gráfica construida a partir de 17, 20, 21 y 60.



Ahora bien, no se conoce con exactitud cómo es que el *C. jejuni* se encuentra asociado al síndrome de Guillain-Barré. Se piensa que este microorganismo induce una respuesta inmunológica de origen humoral y celular, y que debido a la forma homóloga –en el nivel molecular– de sus antígenos con los del tejido neuronal se produce una reacción cruzada con el componente gangliósido de la superficie de los nervios periféricos. La reacción inmune contra el antígeno “blanco” en la superficie de la membrana de la célula de Schwann o mielina resulta en neuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (85% de los casos) o, si reacciona contra antígenos contenidos en la membrana del axón, en la forma axonal aguda (15% de los casos).¹⁹

Métodos de diagnóstico

El diagnóstico clínico de la campilobacteriosis intestinal se hace con la demostración del microorganismo mediante un

examen directo de las heces. La observación de muestras mediante microscopia de campo oscuro o de contraste de fases puede poner de manifiesto la movilidad característica del *Campylobacter*, aportando un diagnóstico rápido; y por medio de un frotis teñido por Gram modificado se puede observar su morfología característica. El aislamiento a través de cultivos en medios selectivos permite llevar a cabo la confirmación de esta bacteria. Los medios selectivos de cultivo comúnmente empleados se basan en agar sangre y antibióticos, como el Campy BAP, el medio de Skirrow (SKm) y el medio Butzler. Otros medios de cultivo que contienen carbón son: agar de movilidad semisólido (SSM), agar desoxicolato cefaperazona carbón modificado (CCDA), medio selectivo a base de carbón (CSM), o agar Campylocrom (medio cromogénico), los cuales se siembran por estría cruzada y se incuban en una atmósfera microaerofílica con 5% a 10% de oxígeno y 3% a 10% de dióxido de

carbono (CO₂). No es necesario realizar un enriquecimiento para aislar el *Campylobacter* spp. a partir de heces fecales, a menos de que se sospeche que el número de microorganismos en la muestra sea bajo, pues se sabe que una persona enferma excreta grandes cantidades de bacterias por gramo de materia fecal (10⁶ a 10⁹ UFC), o del tipo de muestra a analizar, para ello se pueden emplear los medios de Cary Blair y Campy BAP. A partir de alimentos congelados se necesitan medios de enriquecimiento esenciales, mismos que pueden ser utilizados para su aislamiento con alguna modificación con base en caldo Brucella, succinato de sodio 0.3%, cisteína 0.01%, y antibióticos (vancomicina, anfotericina, cefalotina, trimetoprim), los cuales se incuban en una atmósfera microaerofílica a 42°C durante 48 horas. Si el aislamiento es a partir de agua, es necesario filtrar la muestra, centrifugar y sembrar. Actualmente, el desarrollo de las técnicas de filtración representan un avance significativo en el empleo de medios selectivos, además de ser recomendado para llevar a cabo el aislamiento primario de las especies emergentes del *Campylobacter*, ya que evitan el paso de bacterias más grandes presentes en la biota entérica. Lo anterior permite el paso del *Campylobacter* al utilizar filtros con poros de 0.45 a 0.65 µm, pudiendo ser cultivada en medios no selectivos como el agar sangre. La caracterización bioquímica se hace mediante las pruebas de catalasa, oxidasa, y la hidrólisis del hipurato, así como la aplicación de algunos métodos miniaturizados inmunológicos, bioquímicos o enzimáticos.^{20,21,22,23} El empleo de métodos serológicos y moleculares como la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR por sus siglas en inglés, Polymerase Chain Reaction) y una de sus variantes, la PCR múltiple (PCRm), son otras herramientas útiles en la epidemiología y la investigación. Estos métodos identifican la bacteria, ya sea a partir de cultivos puros o bien directamente de heces humanas o de los pollos.^{13,24,25} En la gráfica 1 se muestra el proceso que se puede seguir para proceder a la identificación del *Campylobacter* spp. a partir de una muestra clínica.

Existen diversos estudios en los que se han empleado la PCR y su variante la PCRm para detectar el *C. jejuni* a partir de la materia fecal de pollos, principalmente, mediante la búsqueda del gen *hipO* (codifica para una hipurica), mismo que está presente en todas las cepas del *C. jejuni*.^{24,25,26,27}

Otras técnicas empleadas en investigación son las que se basan en el análisis de las proteínas (proteómica). Los métodos proteómicos –como la electroforesis de alta resolución en dos dimensiones y MALDITOF MS para la caracterización de proteínas– se usan en gran escala para analizar la síntesis global de proteínas como un indicador de la expresión genética de la bacteria. Esto es importante, ya que pueden ayudar a identificar nuevos mecanismos de patogenicidad en el análisis de resistencia a antibióticos, en la epidemiología, en la taxonomía de patógenos microbianos, y en la respuesta inmune del hospedero. En el caso del *C. jejuni*, la proteómica ha contribuido principalmente para entender cómo se lleva a cabo la patogénesis, y para el desarrollo de vacunas. Aun cuando este microorganismo ha sido ampliamente estudiado en el nivel celular y que se han elucidado nuevas secuencias de genomas de varias cepas, no se ha determinado el papel individual de cada

proteína involucrada en los procesos de virulencia (adhesión, colonización y toxicidad en las células hospedero).^{28,29}

Tratamiento

La mayoría de los casos de enteritis por *Campylobacter* no requieren tratamiento, ya que generalmente se trata de eventos de corta duración y autolimitados. No obstante, cuando los síntomas son prolongados o muy graves es necesaria la terapia antimicrobiana. Para estas ocasiones la eritromicina es el antibiótico de elección. Algunas especies de *Campylobacter* son resistentes a la penicilina, la ampicilina y las cefalosporinas. El incremento de la resistencia a las fluoroquinolonas coincide con la administración de éstas en aves de corral y en medicina veterinaria en general. La mayoría de las cepas del *C. jejuni* son aún susceptibles a: eritromicina, azitromicina, gentamicina, tetraciclina y cloranfenicol. La eritromicina y la azitromicina acortan la duración de la enfermedad cuando se administran en etapas tempranas de la infección gastrointestinal.^{30,31,32}

El *C. jejuni* es uno de los agentes que causa la diarrea del viajero, cuyo tratamiento con antibióticos pueden no funcionar, ya que rápidamente se incrementa la resistencia a ellos, por lo que la vacuna sería la mejor opción para prevenir esta enfermedad.³³

El desarrollo de vacunas

Hasta el momento no existe una vacuna disponible en el mercado contra la campylobacteriosis en humanos, aunque hay diversos estudios en los que se han buscado nuevos blancos que funcionen como candidatos para realizar una vacuna. Otros estudios se realizan para vacunas contra la campylobacteriosis en animales, pues si bien existe una vacuna contra el *Campylobacter fetus*, no existe una dirigida contra el *C. jejuni*.^{34,35,36,37,38}

Entre los factores por los que todavía no se cuenta con una vacuna contra el *Campylobacter*, figuran los siguientes: i) aún no se entiende por completo el mecanismo de patogenicidad y la manera en que se produce la infección, ii) no existe un modelo animal adecuado, además de que tiene un alto costo y a veces su disponibilidad es limitada, iii) algunos aspectos inmunológicos. Respecto de este último factor, es necesario tomar en cuenta que, en el humano, el *Campylobacter* causa una respuesta inmunológica masiva proinflamatoria; hay incremento de citocinas que pueden activar el factor nuclear kappa B (NF- B) y la respuesta inmune mediada por células TH1. Esta bacteria, al evadir la mucosa intestinal e interactuar con las células epiteliales –las cuales la internan en la célula– causa la producción de IL-8 y de la citocina CXCL20 implicada en el reclutamiento de células dendríticas, macrófagos y neutrófilos.¹⁰

Particularmente, los laboratorios privados hacen uso de la proteómica para identificar y validar nuevos blancos candidatos para la generación de nuevos fármacos o vacunas.^{39,40} Han descubierto nuevas proteínas de la superficie celular y demostrado la disminución de la colonización del *C. jejuni* en ratones después de la vacunación con algunas de las proteínas candidatas encontradas. Por lo tanto, sugieren que, en un futuro, esta vacuna podría prevenir la diarrea del viajero. Dos vacunas se están evaluando: una, dirigida exclusivamente contra el *C. jejuni* en fase II, y otra,

que es una vacuna dual dirigida contra el *Campylobacter* y la *Escherichia coli* enterotoxigénica (ETEC), las cuales se hallaban, en 2009, en la fase pre-clínica.^{10,39,41,42}

Ahora bien, se han encontrado algunos polipéptidos de superficie como posibles candidatos para el desarrollo de vacunas mediante el empleo de técnicas como el fraccionamiento bioquímico y el análisis mediante espectrometría de masas, clonación y expresión. Las proteínas de membrana externa (OMPs por sus siglas en inglés Outer Membrane Protein) también se han considerado como candidatos posibles para el desarrollo de vacunas, para conferir una buena respuesta inmune protectora.²⁷ Otras proteínas de membrana se han identificado a partir de cepas del *C. jejuni* aisladas del tracto gastrointestinal, y se hallan relacionadas con el grado de virulencia. Mediante el empleo de geles de electroforesis en dos dimensiones se han identificado proteínas, como la fibronectina de unión a membrana externa, la serina proteasa, las aminopeptidasas putativas, las cisteínas sintetasas, las proteínas de la flagelina –por sólo mencionar algunas–, con lo cual se obtienen otros posibles candidatos para la fabricación de una vacuna.^{43,44}

En el caso de la asociación entre el *C. jejuni* y el síndrome de Guillain-Barré, se está trabajando, actualmente, en extractos de polisacáridos y gangliósidos hallados en raíces espinales humanas, cuyos resultados son prometedores, ya que esto también puede ayudar a la prevención y el tratamiento de este síndrome.⁴⁵

La búsqueda de nuevas proteínas candidatas continúa mediante el empleo de diferentes técnicas proteómicas, por lo que se espera que pronto se tenga una vacuna que confiera protección contra la campilobacteriosis en humanos y animales.^{10,28,41,42,46}

Cabe mencionar que, desafortunadamente, en México no existen trabajos de investigación publicados en relación con el estudio de las proteínas para la producción de vacunas en contra del *C. jejuni*.

La situación en México del *Campylobacter jejuni*: trabajos de investigación y prevención

La campilobacteriosis es una infección de distribución mundial. Hasta 2006, la incidencia de las infecciones por *Campylobacter* en Estados Unidos era de 12.7% por cada 100 000 personas. Al comparar estos datos con los que fueron presentados entre 1996 y 1998, se observó una disminución de 30% según la FoodNet.⁴⁷ Las tasas de incidencia en países subdesarrollados fluctúan entre 5% y 20%. Se ha estimado que hay, aproximadamente, entre 40 000 y 60 000 casos que son controlados en menores de 5 años de edad. En los países desarrollados, los casos observados son de 300 por cada 100 000 habitantes.⁴⁸ En México, se desconoce su impacto en la salud y son escasos los informes sobre la campilobacteriosis en animales para abasto.⁴⁹

Tanto la diarrea como el síndrome de Guillain-Barré causados por el *C. jejuni* tienen impacto social, ya que, tanto niños como adultos y ancianos de ambos sexos pueden verse afectados.¹²

En México, el síndrome de Guillain-Barré es la causa más frecuente de parálisis en menores de 15 años.⁵⁰ Diversos estudios han confirmado que algunos pacientes con este síndrome han tenido infección por el *C. jejuni*.^{11,50,51,52,53}

El síndrome de Guillain-Barré se ha llegado a correlacionar con una infección previa por esta bacteria hasta en 40% de los casos, por lo que a los enfermos se les realizan determinaciones serológicas en busca de anticuerpos contra el *Campylobacter*. Asimismo, en dicho síndrome también pueden estar involucrados los siguientes virus: citomegalovirus (CMV), virus de Epstein Barr, virus de la hepatitis, virus del herpes, virus de inmunodeficiencia humana (HIV).^{11,12}

El cuadro diarreico causado en los adultos pueden durar, por mucho, una semana, pero en los niños menores de 5 años, implica el riesgo de morir por deshidratación.⁵⁴ En México, deben ser más frecuentes las campilobacteriosis en humanos que consumen alimentos de origen aviar, debido a que es un país considerado como uno de los principales productores de huevo y pollo en el mundo.⁵⁴ La frecuencia del *C. jejuni* es igual o mayor que otras etiologías bacterianas comunes. En algunos países esta bacteria se incluye con los agentes patógenos clásicos, como la *Salmonella* y la *Shigella*. De las infecciones entéricas causadas por el *Campylobacter*, el *C. jejuni* es el responsable de entre 80% y 85%; en segundo lugar se encuentra el *Campylobacter coli*, con 10% a 15% de infección.^{3,6}

Se ha determinado que la campilobacteriosis en los países desarrollados puede ser más frecuente que la salmonelosis y la shigelosis, ocasionando diarreas infecciosas agudas. Por consiguiente, se han tomado algunas medidas de prevención, administrando antibióticos a los pollos y, debido a la aparición de cepas resistentes, se ha llegado a la investigación y a la realización de vacunas, como ya fue mencionado.^{7,55}

Actualmente, en México no se realiza la búsqueda de rutina del *C. jejuni* a partir de muestras humanas, empero se han realizado algunos estudios sobre la búsqueda del *Campylobacter* a partir de muestras de alimentos. Tal es el caso del análisis de los tacos de pollo rostizado de diferentes locales comerciales. En dicho análisis se encontró, en mayor porcentaje, el *C. jejuni* (41%); en segundo lugar, otras especies del género (40%); y, en menor porcentaje, el *C. coli* (19%), con lo que se establece, también, que esta bacteria representa un riesgo potencial para quienes consumen, principalmente, en establecimientos que carecen de las medidas sanitarias adecuadas para prevenir la contaminación cruzada con otros alimentos.⁵⁶

Entre otros trabajos realizados se hallan aquellos que usan técnicas de biología molecular, como la PCR y RAPD (Random Amplified Polymorphic DNA) para diferenciar las cepas invasivas de las no invasivas, a partir de aislados de muestras diarreicas de niños. En otro estudio se analizó la posible inhibición de la adherencia del *C. jejuni* a células intestinales de ratón –para, así, evitar la infección– y se encontró, también, una nueva clase de agentes antimicrobianos.^{57,58}

En cuanto a la prevención, se han implementado varias medidas: desde las más simples, como lavarse las manos antes de manipular algún alimento –sobre todo de origen aviar, ya que pueden ser la principal fuente de contaminación para el humano–, cocinar bien los alimentos, lavar perfectamente los utensilios de cocina, entre otras, hasta establecer programas de vigilancia nacional como lo hace el CDC (por sus siglas en inglés Centers for Disease

Control and Prevention), informando a la población sobre las enfermedades que puede ocasionar el *Campylobacter* y los modos de evitarlas; y sobre cómo prevenir las infecciones en pollos y otros animales mediante el uso de sanitizantes, aunque se ha observado que algunos genotipos dentro de las especies del *C. jejuni* resisten a los procesos de sanitización.^{59,60} El desarrollo de vacunas ayudará a prevenir las diversas enfermedades que causa este microorganismo, además de que se podría evitar la contaminación de pollos y otras aves de corral, principalmente.

Dado que existe una información exigua respecto de la incidencia y prevalencia de las patologías causadas por el *C. jejuni* en México, la implementación de un programa nacional que exija la búsqueda rutinaria en los laboratorios clínicos u hospitales, durante un tiempo prudente, ayudaría a determinar la incidencia real de esta bacteria en nuestra población. No está por demás decir que este tipo de estrategia resultaría útil para otros géneros bacterianos causantes de gastroenteritis cuya epidemiología también

se desconoce, como la *Yersinia* y las *Aeromonas*. Determinar si, en los casos de pacientes con Síndrome de Guillain-Barré, está presente el *C. jejuni* como principal o único microorganismo involucrado debe ser prioritario. Crear grupos de investigación que contribuyan al entendimiento del mecanismo de patogenicidad de este patógeno y al desarrollo de vacunas sería también una estrategia deseable. Realizar la tipificación genética de las cepas mexicanas y compararla con cepas aisladas en otros países, ya que éstas pueden tener diferentes características en cuanto a su virulencia, es otra de las ventanas de posibilidad para la investigación epidemiológica. Todo lo anterior permitiría deducir si el *C. jejuni* es un agente infeccioso aislado con más frecuencia en personas que habitan en países desarrollados, con respecto quienes habitan en países subdesarrollados, donde se considera que las medidas higiénicas son deficientes; o bien sí, como en otros casos, se trata de un problema de salud subestimado por no investigar esta bacteria en el coprocultivo tradicional.

Referencias

- Escamilla AE. "Géneros: *Campylobacter*, *Arcobacter* y *Helicobacter*". En Lugo de la Fuente G. *Bacteriología Médica*. Ed. Cuellar, México. 3ª edición, 2005: 57-62.
- Zhang MJ, Xiao D, Zhao F, Gu YX, Meng FL, He LH, et al. "Comparative proteomic analysis of *Campylobacter jejuni* cultured at 37C and 42C". *J Infect Dis* 2009; 62: 356-361.
- Sebald M, Véron M. "Tenue en bases de l'ADN et classification des vibrions". *Ann Inst Pasteur* 1963; 105: 897-910.
- Véron M, Chatelain R. "Taxonomic study of the genus *Campylobacter* Sebald and Véron and designation of the neotype strain for the type species, *Campylobacter fetus* (Smith and Taylor) Sebald and Véron". *Int J Syst Bacteriol* 1973; 23: 122-134.
- Man SM. "The clinical importance of emerging *Campylobacter* species". *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 669-685.
- Stephen LWO. "Taxonomy, phylogeny and methods for the identification of *Campylobacter* Species". En Ketley JM, Konkel ME. (Eds.) *Campylobacter. Molecular and cellular biology*. Reino Unido, Horizon Bioscience, 2005: 13-42.
- Young KT, Davis LM, DiRita VJ. "*Campylobacter jejuni*: molecular biology and pathogenesis". *Nature Rev. Microbiol* 2007; 5: 665-679.
- Cervantes GE, Cravioto QA. "*Campylobacter* y enfermedades asociadas". *Rev Fac Med UNAM* 2007; 50: 31-35.
- <http://www.midiatacavipec.com/avicultura/avicultura021204.htm>
- Schrotz-King P, Prokhorova TA, Nielsen PN, Crawford JS, Morszczek C. "*Campylobacter jejuni* proteomics for new travellers' diarrhea vaccines". *Travel Med Infect Dis* 2007; 5: 106-109.
- Melano CE, Carrillo ME, Gullías HA. "Síndrome de Guillain-Barré en el anciano: un estudio retrospectivo". *Arch Neurocién* 2004; 9: 76-79.
- Gamarra GNS, Rosciani FC, Sosa FA. "Una revisión: Síndrome de Guillain-Barré". *Rev Posgrado Vía Cátedra de Medicina* 2010; 199: 22-26.
- Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. "*Campylobacter jejuni* y especies relacionadas". En Mandell, Douglas y Bennett. (Eds.) *Enfermedades infecciosas. Principios y Prácticas*, vol. 2. España, Elsevier, 2006: 2551-2553.
- Pei Z, Blaser MJ. "PEB1, the major cell-binding factor of *Campylobacter jejuni*, is a homolog of the binding component in Gram-negative nutrient transport systems". *J Biol Chem* 1993; 25: 18717-18725.
- Poly F, Guerry P. "Pathogenesis of *Campylobacter*". *Current Opinion Gastroenterology* 2008; 27-31.
- Haddad N, Marce C, Magras C, Cappelier JM. "An overview of methods used to clarify pathogenesis mechanisms of *Campylobacter jejuni*". *J Food Prot* 2010; 73: 786-802.
- Kopecko DJ, Hu L, Zaal KJ. "*Campylobacter jejuni* microtubule dependent invasion". *Trends Microbiol* 2001; 9: 389-396.
- Fouts DE, Mongodin EE, Nelson KE. "*Campylobacter* pathogenomics: genomes and beyond". En Pallen MJ, Nelson KE, Preston GM. (Eds.) *Bacterial pathogenomics*. Washington DC, ASM Press, 2007: 162-166.
- Acosta MI, Cañiza MJ, Romano MF, Araujo EM. "Síndrome de Guillain-Barré". *Rev Posgrado Vía Cátedra de Medicina* 2007; 168: 15-18.
- Martiny D, Dediste A, Debruyne L, Vlaes L, Haddou NB, Vandamme P, et al. "Accuracy of the API Campy system, the Vitek 2 *Neisseria-Haemophilus* card and matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry for the identification of *Campylobacter* and related organisms". *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 1001-1006.
- Nachamkin I. "*Campylobacter* and *Arcobacter*". En Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Jorgensen JH, Tenover FC, Tenover FC. *Manual of clinical microbiology*, vol. 1, 8ª ed. Washington DC, ASM Press, 2003: 908.
- http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/gss/publications/documents/Argentina-Levell/ManualProcedimientos_Campylobacter.pdf
- <http://www.bvsops.org.uy/pdf/campylobacter.pdf>
- Al Amri A, Senok AC, Yusuf IA, Ali E, Al-Mahmeed, Botta GA. "Multiplex PCR for direct identification of *Campylobacter*

- spp. in human and chicken stools". *J Med Microbiol* 2007; 56: 1350-1355.
25. Persson S, Olsen KE P. "Multiplex PCR for identification of *Campylobacter coli* and *Campylobacter jejuni* from pure cultures and directly on stool samples". *J Med Microbiol* 2005; 54: 1043-1047.
 26. Wang G, Clark CG, Taylor TM, Pucknell C, Barton C, Price L, et al. "Colony multiplex PCR assay for identification and differentiation of *Campylobacter jejuni*, *C. coli*, *C. lari*, *C. upsaliensis*, and *C. fetus* subsp. *fetus*.". *J Clin Microbiol* 2002; 40: 4744-4747.
 27. Gómez-Duarte O, Bai J, Newel E. "Detection of *E. coli*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia enterocolitica*, *Vibrio cholerae* and *Campylobacter* spp. Enteropathogens by three-reaction multiplex PCR". *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; 63:1-9.
 28. Prokhorova TA, Nielsen PN, Petersen J, Kofoed T, Crawford JS, Morsczech C, et al. "Novel surface polypeptides of *Campylobacter jejuni* as traveller's diarrhoea vaccine candidates discovered by proteomics". *Vaccine* 2006; 24: 6446-6455.
 29. Scott NE, Cordwell SJ. "*Campylobacter* proteomics: guidelines, challenges and future perspectives". *Expert Rev Proteomics* 2009; 6: 61-74.
 30. Sánchez de la Barquera RM, Herrera BIF. "Diarrea por *Campylobacter*". En Romero CR, Herrera BIF. (Eds.) *Síndrome diarreico infeccioso*. México-España. Ed. Médica Panamericana, 2002: 204-205.
 31. Baker C. "Campylobacter, infecciones". En Baker C. *Red Book: Atlas de enfermedades infecciosas en pediatría*. Argentina, Ed. Médica Panamericana, 2009: 32-33.
 32. Ruiz-Palacios GM. "The health burden of *Campylobacter* infection and the impact of antimicrobial resistance: playing chicken". *Clin Infect Dis* 2007; 44: 701-703.
 33. Villa NA, Okhuysen PC, Flores-Figueroa J, Zhi-Dong J, Belk-ind-Gerson J, Paredes M, et al. "*Campylobacter jejuni* is not an important pathogen as a cause of diarrhea in U.S. travelers to Mexico". *J Travel Med* 2011; 18: 56-58.
 34. Nielsen LN, Luijckx TA, Vegge CS, Johnsen CK, Nuijten P, Wren BW, et al. "Identification of immunogenic and virulence-associated *Campylobacter jejuni* proteins". *Clin Vaccine Immunol* 2012; 19: 113-119.
 35. Guerry P, Poly F, Riddle M, Maue AC, Chen YH, Monteiro MA. "*Campylobacter* polysaccharide capsules: virulence and vaccines". *Front Cell Infect Microbiol* 2012; 2: 1-11.
 36. Bentzel DE, et al. "Capsule polysaccharide conjugate vaccine against diarrheal disease caused by *Campylobacter jejuni*". *Infect Immun* 2009; 77: 1128-1136.
 37. Burrough ER, Sahin O, Plummer PJ, DiVerde KD, Zhang Q, Yaeger MJ. "Comparison of two commercial *Campylobacter* vaccines and an experimental bacterin in guinea pigs inoculated with *Campylobacter jejuni*". *Am J Vet Res* 2011; 72: 799-805.
 38. http://www.sani.com.ar/producto.php?id_producto=3706
 39. <http://acebiosciences.com/>
 40. <http://pharmalicensing.com/public/companies/view/3789/ace-biosciences>
 41. Hobb RI, Fields JA, Burns CM, Thompson SA. "Evaluation of procedures for outer membrane isolation from *Campylobacter jejuni*". *Microbiology* 2009; 155: 979-988.
 42. Jagusztyn-Krynicka EK, Laniewski P, Wyszy ska A. "Update on *Campylobacter jejuni* vaccine development for preventing human campilobacteriosis". *Expert Rev Vaccines* 2009; 8: 625-645.
 43. Cordwell SJ, Len AC, Touma RG, Scott NE, Falconer L, Jones D, et al. "Identification of membrane-associated proteins from *Campylobacter jejuni* strains using complementary proteomics technologies". *Proteomics* 2008; 1: 122-139.
 44. Seal BS, Hiatt KL, Kuntz RL, Woolsey R, Schegg KM, Ard M, et al. "Proteomic analyses of a robust versus a poor chicken gastrointestinal colonizing isolate of *Campylobacter jejuni*". *J Proteome Res* 2007; 12: 4582-4591.
 45. Asbury AK. "Nuevos conceptos sobre el síndrome de Guillain-Barré". *J Child Neurol* 2000; 15: 183-191.
 46. <http://www.foodpoisonjournal.com>
 47. Ailes E, Demma L, Hurd S, Hatch J, Jones TF, Vugia D, et al. "Continued decline in the incidence of *Campylobacter* infections, FoodNet 1996-2006". *Foodborne Pathog Dis* 2008; 5: 329-337.
 48. Coker AO, Isokpehi RD, Thomas BN, Amisu KO, Obi CL. "Human campylobacteriosis in developing countries". *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 237-244.
 49. Nachamkin I, Arzate Barbosa P, Ung H, Lobato C, González Rivera A, Rodríguez P, et al. "Patterns of Guillain-Barre syndrome in children: results from a Mexican population". *Neurology* 2007; 69: 1665-1671.
 50. González RA, Chico AP, Arzate-Barbosa P, Rodríguez-Pinto M, Mckhann-Guy, et al. "Epidemiología del síndrome de Guillain-Barré asociado a *Campylobacter jejuni* en el INP". *Acta Pediatr Mex* 2006; 27: 300-303.
 51. Rees JH, Soudain SE, Gregson NA, Hughes RAC. "*Campylobacter jejuni* infection and Guillain-Barré syndrome". *N Engl J Med* 1995; 333: 1374-1379.
 52. Talan J. "*Campylobacter* infection implicated in Guillain-Barré syndrome in Mexico". *Neurology* 2007; 7: 16-18.
 53. <http://barfblog.foodsafety.ksu.edublog/149602/11/07/25/guillain-barre-syndrome-victims-rise-arizona-mexico-campylobacter-outbreak>
 54. Moore EJ, Corcoran D, Dooley JSG, Fanning S, Lucey B, Matsuda M, et al. "*Campylobacter*". *Vet Res* 2005; 36: 351-382.
 55. Gutiérrez CAD, Paasch MLH, Calderón ANL. "Salmonelosis y campilobacteriosis, las zoonosis emergentes de mayor expansión en el mundo". *Vet Mex* 2008; 39: 81-90.
 56. Quiñones Ramírez EI, Vázquez Salinas C, Rodas Suárez OR, Ramos Flores MO, Rodríguez Montaña R. "Frequency of isolation of *Campylobacter* from roasted chicken samples from Mexico City". *J Food Prot* 2000; 63: 117-119.
 57. Carvalho ACT, Ruiz Palacio G, Ramos Cervantes P, Cervantes LE, Jiang X, Pickering LK. "Molecular Characterization of invasive and noninvasive *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* isolates". *J Clin Microbiol* 2001; 39: 1353-1359.
 58. Ruiz Palacios GM, Cervantes LE, Ramos P, Chávez Munguía B, Newburg DS. "*Campylobacter jejuni* binds intestinal H (O) antigen (Fuc α 1, 2Gal β 1, 4GlcNAc), and fucosyloligosaccharides of human milk inhibit its binding and infection". *J Biol Chem* 2003; 270: 14112-14120.
 59. <http://www.cdc.gov/nczved/divisions/dfbmd/diseases/campylobacter/#control>
 60. http://www.wattagnet.com/Peligros_relacionados_con_la_presencia_de_Campylobacter_en_la_producci%C3%B3n_de_pollo_y_huevo.html