

Temas de actualidad

Patologías crónicas derivadas de las enfermedades alimentarias causadas por microorganismos

Eduardo E. Respaldiza

Unidad de Bacteriología del Laboratorio Regional de Sanidad Animal (I.M.I.D.R.A.). Ctra. Guadalix de la Sierra Km 1,800. 28770 Colmenar Viejo. Consejería de Economía e Innovación Tecnológica de la Comunidad de Madrid.

Introducción

La incidencia y prevalencia de las enfermedades alimentarias está en ascenso en nuestro país, ocupando el tercer puesto en alertas notificadas a la U.E. en 2005 con 415 (13% del total), sólo por detrás de Italia (n=687) y Alemania (n=527) y a pesar de no constituirse en el segundo tipo de procesos morbosos como ocurre en EEUU debido a la subnotificación existente. La casuística de las distintas enfermedades de origen alimentario de declaración obligatoria en España en el período 1997-2005, tanto en valores absolutos como expresada en número de casos/100.000 habitantes, se refleja en las tablas 1 y 2.

Se entiende por enfermedad alimentaria aquella producida por el consumo de alimentos que bien vehiculan de forma pasiva bacterias y sus metabolitos, toxinas fúngicas, toxinas originadas por algas microscópicas, sustancias tóxicas naturales, virus y parásitos o bien sirven de sustrato

para ciertos microorganismos que se multiplican activamente en los mismos antes de su ingestión.

De esta manera puede decirse que el tipo de cuadro que se presentará en cada caso y su temprana o tardía aparición en el tiempo dependen en buena medida de la capacidad que el agente etiológico tenga para alterar de forma más o menos inmediata la estructura y funcionamiento de algún órgano diana del huésped. Así por tanto en las intoxicaciones alimentarias producidas por el consumo de un alimento con una toxina bacteriana preformada (p. ej., botulismo) el período de incubación es menos prolongado que en aquellas cuyo agente causal deba: a) primero colonizar ciertas partes de la economía del hospedador para luego ya sea dañar sus tejidos por acción directa de sustancias por ellos sintetizadas (p. ej., yersiniosis) o por alteración de tipo mecánico de diferentes vísceras (p. ej., hidatidosis) ya sea producir deficiencias, a largo plazo, en vitaminas y elementos imprescindibles para un metabolismo celular

Tabla 1. Número total de casos de enfermedades alimentarias notificados en España en el período 1997-2005.

Años	Enfermedades de transmisión alimentaria					Hepatitis víricas	Zoonosis
	Botulismo	Cólera	Disentería	Fiebres tifoidea y paratifoidea	Triquinosis	Hepatitis A	Brucelosis
1997	7	0	201	328	11	1813	2154
1998	13	0	170	316	58	2041	1545
1999	7	0	64	206	14	1452	1553
2000	9	0	92	207	43	978	1123
2001	13	1	97	174	44	899	924
2002	6	0	301	181	25	620	893
2003	6	0	136	148	48	760	642
2004	7	0	129	102	32	845	636
2005	15	0	185	72	11	1062	328

Fuente: Instituto de Salud "Carlos III". Obsérvese que se han incluido la hepatitis A y la brucelosis, que aunque de transmisión alimentaria de forma mayoritaria la primera o en un alto porcentaje la segunda, se hallan clasificadas como hepatitis víricas o zoonosis respectivamente.

(p. ej., infestación por *Taenia solium*) o b) alterar la información genética de sus células y dar lugar a su muerte o división incontrolada prolongada en el tiempo (p. ej., procesos cancerígenos y tumores derivados de algunas micotoxicosis).

Normalmente los cuadros clínicos atribuidos a las enfermedades alimentarias son de tipo agudo caracterizándose por la presencia de manifestaciones a nivel gastroentérico como vómitos y diarreas acompañadas o no de fiebre. Ello se debe a que resulta muy difícil establecer un nexo de unión claro entre aquellas complicaciones secundarias de aparición muy tardía en el tiempo entre las que se encuentran la insuficiencia renal, las alteraciones neurológicas, las articulares y óseas como las espondilitis, las cardiopatías o las del tracto digestivo como el síndrome de malabsorción.

Estas patologías crónicas pueden representar hasta un 3% de los casos que inicialmente habían desarrollado sintomatología aguda y que posteriormente superaron la infección o infestación según el caso. Asimismo, en determinadas ocasiones, algunos individuos tras sanar se convierten en portadores inaparentes durante una parte de su vida, sin por ello encuadrarse en el porcentaje de personas antes descrito.

Por último cabe destacar que los gastos derivados de la hospitalización y cuidados en el hogar, tratamientos aplicados y los estimados en otros conceptos, hacen que para estos procesos crónicos, a pesar de su baja incidencia, los costes asistenciales y por pérdida de productividad en el trabajo supongan una carga mayor que para el

Eduardo Respaldiza Fernández, es licenciado en Medicina Veterinaria por la Universidad Complutense de Madrid. Realizó estudios de postgrado primero en el Instituto del Frio del C.S.I.C. y en el Departamento de Nutrición y Bromatología III de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid posteriormente. Desde el comienzo de su andadura profesional participó en proyectos de investigación de claro enfoque microbiológico destacando el basado en el estudio de los factores de virulencia de las *Pseudomonas* alterantes de las leches refrigeradas y sus mecanismos de regulación genética. Actualmente y desde 1998 trabaja como jefe de la Unidad de Bacteriología del Laboratorio Regional de Sanidad Animal de la Comunidad de Madrid, habiendo también prestado servicios de manera transitoria como dependiente de la Comisión Europea.



conjunto total de los agudos (ver Tabla 3).

Mecanismos de adaptación al hospedador

Sólo en los últimos quince años ha empezado a prestarse atención a los mecanismos de adaptación complejos que poseen algunos de los patógenos responsables de las toxiinfecciones alimentarias, especialmente bacterias y virus, así como de su capacidad de adaptación a los hospedadores que infectan y habilidad para producir procesos crónicos. A veces el estudio se ha visto también

Tabla 2. Casos de enfermedades alimentarias (expresados como número de casos/100.000 habitantes) notificados en España en el período 1997-2005.

Años	Enfermedades de transmisión alimentaria					Hepatitis víricas	Zoonosis
	Botulismo	Cólera	Disenteria	Fiebres tifoidea y paratifoidea	Triquinelosis	Hepatitis A	Brucelosis
1997	0,02	0,00	0,51	0,83	0,03	4,61	5,48
1998	0,03	0,00	0,43	0,80	0,15	5,18	3,92
1999	0,02	0,00	0,16	0,52	0,04	3,68	3,94
2000	0,02	0,00	0,23	0,52	0,11	2,48	2,85
2001	0,03	0,00	0,25	0,44	0,11	2,28	2,34
2002	0,02	0,00	0,76	0,46	0,06	1,57	2,26
2003	0,02	0,00	0,34	0,37	0,12	1,92	1,62
2004	0,02	0,00	0,33	0,26	0,08	2,13	1,60
2005	0,04	0,00	0,47	0,18	0,03	2,68	0,83

Fuente: Instituto de Salud "Carlos III". Obsérvese que se han incluido la hepatitis A y la brucelosis, que aunque de transmisión alimentaria de forma mayoritaria la primera o en un alto porcentaje la segunda, se hallan clasificadas como hepatitis víricas o zoonosis respectivamente.

Tabla 3. Desglose de gastos producidos por el padecimiento de patologías crónicas derivadas de las enfermedades alimentarias causadas por agentes de interés en microbiología.

A) COSTES DIRECTOS

A.1) ASISTENCIA A LA ENFERMEDAD

- A.1.1) Consulta ambulatoria
- A.1.2) Hospitalización y gastos específicos de UCI
- A.1.3) Visitas médicas
- A.1.4) Medicación
- A.1.5) Rehabilitación

B) COSTES INDIRECTOS

B.1) Relacionados con la morbilidad

- B.1.1) Jornadas laborales perdidas*
- B.1.2) Cuidados en casa (contratando terceras personas)
- B.1.3) Reducción de la productividad en el trabajo*

B.2) Relacionados con la mortalidad*

* Los costes ocasionados por pérdida de productividad bien por muerte bien por tiempo no trabajado durante el curso de la enfermedad, aproximadamente, superan en tres veces los costes asistenciales.

dificultado por los requisitos tan exigentes necesarios para el crecimiento de alguno de ellos y su aislamiento *in vitro* en laboratorios con infraestructuras limitadas.

Entre los sistemas de evasión de la respuesta inmune, que son fruto de la propia evolución filogenética de los agentes productores de estas patologías, contamos con los siguientes:

- Parasitismo intracelular (p. ej., *Listeria* spp. y *Brucella* spp.).
- Adsorción a proteínas del hospedador.
- Desarrollo de antígenos de superficie similares a los del hospedador que provocan reacciones cruzadas con éstos (p. ej., ciertos serotipos de *Campylobacter jejuni*).
- Estimulación o supresión de la respuesta inmune del hospedador (2,8,9,38).

Procesos crónicos de mayor interés derivados de las enfermedades alimentarias de tipo infeccioso

Dejando a un lado el estudio de las parasitosis (incluidas las producidas por protozoos) al ser objeto de otra disciplina distinta a la microbiología, la parasitología, y circunscribiéndonos a las patologías producidas por microorganismos o a sus metabolitos tenemos:

Fiebre reumática o reumatismo poliarticular agudo

Diversas bacterias, como las salmonelas, pueden provocar el desarrollo de artritis sépticas

merced a su distribución por vía hematógena hasta los espacios sinoviales donde se acantonarán produciendo inflamación. El pronóstico dependerá de la virulencia del microorganismo, de la idiosincrasia del paciente y de la eficacia del tratamiento antimicrobiano empleado, pudiendo lograrse una curación completa o una cronificación con daño irreversible (2,7-9,16,62).

Los serotipos O:3 y O:9 de *Yersinia enterocolitica* (2,8), endémicos en los países escandinavos, *Shigella flexneri*, *Salmonella typhimurium* y *Campylobacter jejuni* desencadenan la artritis aséptica o reactiva, una inflamación aguda no purulenta precedida por una afección en otra región anatómica. No está clara la implicación de *Klebsiella pneumoniae* en la fiebre reumática a pesar de que parece que el germen está relacionado con la espondilitis anquilosante, una inflamación de tipo reumatoide que afecta a la columna vertebral y a las articulaciones (51), por encontrarse en heces de enfermos que la padecen aún cuando existen estudios que afirman taxativamente que hasta el momento no se ha podido establecer una relación causa-efecto para esta patología (9). Por otro lado cabe destacar que también la artritis de tipo reactivo se presenta igualmente en el síndrome de Reiter formando junto con la conjuntivitis y la uveítis la triada clásica de esta enfermedad.

Otros microorganismos como *Yersinia pseudotuberculosis*, *Shigella dysenteriae* y *Escherichia coli* han sido, de manera análoga, señaladas como posibles agentes etiológicos en el caso de las artritis reactivas.

El riesgo relativo que tiene un sujeto de desarrollar estas espondiloartropatías tras una infección causada por bacterias gramnegativas resulta muy elevado en el caso de poseer el antígeno B27 del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), llegando incluso la probabilidad a ser 18 veces mayor en el caso de una artritis reactiva, 37 en el síndrome de Reiter y hasta 126 en la espondilitis anquilosante, si bien existen factores genéticos añadidos que determinarían la eventual evolución del cuadro (2,18,38,62).

Finalmente conviene señalar que se demuestra la aparición frecuente de reacciones cruzadas entre algunos determinantes antigénicos microbianos y el antígeno B27 del CMH del hospedador (7,18), así como la presencia de plásmidos que codifican un factor alterante que modifica la conformación del antígeno B27 (35) lo que conlleva una respuesta de tipo autoinmune. No obstante en algunos casos no se ha hallado base inmunológica alguna habiendo simplemente una diseminación de los microorganismos hacia puntos, como las articulaciones, en los que se produce una reacción local de tipo inflamatorio, con concurso de los linfocitos T, de manera que el antígeno B27 actuaría como receptor para las bacterias facilitando la invasión de la mucosa intestinal (18).

Bocio tóxico difuso

El bocio tóxico difuso o enfermedad de Graves se define como una patología de tipo autoinmune en la que el paciente crea anticuerpos frente a su receptor de la tirotropina (34,60) y que se ha descrito en individuos que presentan títulos altos de anticuerpos frente al serotipo O:3 de *Yersinia enterocolitica*. En varios trabajos de investigación se ha comprobado que hasta dos proteínas de bajo peso molecular encontradas en las bacterias del género *Yersinia* y codificadas por su cromosoma contienen epítomos que dan reacciones cruzadas con el receptor de la tirotropina.

Enfermedad intestinal inflamatoria

Se trata de un término que engloba dos procesos bien diferenciados con entidad propia: la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa. A pesar de que ambas son infecciones inflamatorias crónicas, con existencia de infiltrados de macrófagos y linfocitos, las manifestaciones clínicas de ambas son de tipo gastrointestinal siendo sus síntomas muy similares (10) como puedan ser diarrea, dolor abdominal, fiebre y pérdida de peso. Histológicamente se observa un flujo constante de neutrófilos que migra hacia la mucosa intestinal pudiendo llegar a alcanzar el lumen tras atravesar los enterocitos.

Es interesante destacar que las complicaciones son frecuentes en muchos casos siendo la más común la aparición de abscesos abdominales, en la enfermedad de Crohn, y el desarrollo de perforaciones intestinales que pueden finalmente producir una peritonitis séptica, en la colitis ulcerativa. Las porciones de intestino más afectadas en la enfermedad de Crohn (en las que los gérmenes anaerobios cobran importancia) suelen ser el íleon y/o colon y únicamente en el colon en la colitis ulcerativa (habiendo un mayor protagonismo de los microorganismos aerobios).

La etiología exacta del complejo "enfermedad intestinal inflamatoria" se desconoce y aunque se ha detectado una predisposición genética en muchos enfermos (9,10), diversos autores también han apuntado a *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* y *Pseudomonas* spp. como responsables del mismo.

Las formas L del bacilo *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*, agente causal de la paratuberculosis o enfermedad de Johne de los rumiantes, bien podrían estar directamente implicadas en la enfermedad de Crohn habiéndose especulado con el papel jugado por la ingestión de leche contaminada procedente de dichos animales como desencadenante de la misma (48).

Según determinadas teorías, el momento de la infección se produciría en los primeros estadios de la vida de las personas y debido a la ausencia de capacidad antigénica de las formas L (carentes de pared celular) éstas se desarrollan lentamente en la lámina propia dando lugar a un proceso inflamatorio crónico de baja intensidad. Con el paso de los años la severidad de la respuesta inmune se incrementará hasta instaurarse la enfermedad de Crohn de manera clara (10,37). Otros modelos alternativos, sin embargo, proponen como potencial hipótesis un proceso autoinmune consecuencia de alteraciones en los niveles de citoquinas debido posiblemente a la infección en sí (9).

Aún habiéndose evidenciado la presencia de *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* en sujetos que padecían la enfermedad de Crohn (41), diversas técnicas inmunocitoquímicas han demostrado igualmente la presencia de antígenos pertenecientes a *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli* y *Streptococcus* spp. en los tejidos de pacientes de la enfermedad de Crohn. Así, se han hallado células gigantes y macrófagos inmunomarcados frente a antígenos específicos de estas bacterias en granulomas, áreas próximas a las úlceras y fisuras originadas en la lámina propia, e incluso hasta en el centro germinativo de los linfonódulos mesentéricos (33), lo que complica

sobremanera una valoración satisfactoria y precisa de la situación real.

Superantígenos y autoinmunidad

A diferencia de lo que sucede con los antígenos convencionales, los superantígenos interactúan con la región variable de la cadena V β del receptor de los linfocitos T, reconociendo elementos compartidos por un subgrupo de ellos. Dependiendo del tipo de interacción el reconocimiento puede tener diferentes consecuencias incluyendo la proliferación, la supresión (delección clonal) o alternativamente bien la inducción a una prolongada falta de respuesta (anergia) bien la muerte celular (apoptosis) (20,24,27,28). Se han caracterizado los superantígenos de varias bacterias implicadas en distintas toxiinfecciones alimentarias (p. ej., *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Yersinia* spp. y *Clostridium* spp.), estando muchos de ellos asociados a disfunciones de esta índole tales como endocarditis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad de Graves, síndrome de Sjogren, tiroiditis autoinmune, psoriasis, enfermedad de Kawasaki, enfermedad de Crohn y diabetes mellitus insulino dependiente (7,11,20,24,25,27,28,31).

Hasta el momento el conocimiento que se tiene del papel desempeñado por los superantígenos en los procesos de esta clase se basa más en modelos animales que en un número limitado de casos clínicos estudiados (7,11,20,24,25,27,28,31). En las enfermedades humanas en las que se considera a los antígenos como causa de las mismas (p. ej., el síndrome del shock tóxico), se ha observado una proliferación inicial de los linfocitos T así como alteraciones en los mecanismos de regulación del ARNm del receptor de éstos (31). Por otra parte, se sabe que los antígenos pueden contribuir sobremanera a la aparición de una enfermedad, de forma aguda, en pacientes que ya sufrieron una patología de tipo autoinmune y que se encuentran en la fase de convalecencia.

Insuficiencia renal

El síndrome urémico hemolítico ha estado ligado a sujetos que han padecido una colitis previa producida por *Escherichia coli* O157:H7 y otros *E. coli* verotoxigénicos aún cuando se ha hecho a otros microorganismos de los géneros *Citrobacter*, *Campylobacter*, *Shigella*, *Salmonella* y *Yersinia* partícipes e incluso responsables en exclusividad de ello (2,16,55,56).

En las infecciones por *E. coli* O157:H7 los síntomas típicos son:

- calambres intestinales
- diarrea sanguinolenta

- colitis hemorrágica
- síndrome urémico hemolítico
- púrpura trombótica trombocitopénica.

A pesar de haberse descrito casos de infección asintomática en niños, normalmente en el curso de ésta se presenta un cuadro entérico leve de tipo diarreico que puede bien resolverse o evolucionar hacia una colitis hemorrágica severa en la que la mucosa del colon se encuentra edematizada y dañada por las erosiones en ella causadas. Esta forma clínica, especialmente frecuente en ancianos, se prolonga en el tiempo hasta una o varias semanas recuperándose hasta un 95% de los pacientes hospitalizados o dando lugar a complicaciones como la presentación de hemorragias masivas a nivel gástrico y un consiguiente shock hipovolémico que conllevan un desenlace fatal en un 1% de los sujetos enfermos.

En el 4-5% restante la progresión natural de la infección conducirá a un síndrome urémico hemolítico en un 3-7% de los casos esporádicos e incluso su incidencia se eleva hasta un 30% en los derivados de un brote alimentario (36). Este síndrome es más frecuente en niños de corta edad (<10 años) y se caracteriza por la existencia de oliguria o anuria así como el desarrollo de insuficiencia renal aguda, requiriendo diálisis aproximadamente la mitad de los pacientes y fijándose la tasa de letalidad en un 3-5%.

En individuos adultos puede producirse un cuadro de púrpura trombótica trombocitopénica con la presentación de hemorragias espontáneas en pequeños vasos a nivel de mucosas y piel resultantes de una bajada anormal en el número de plaquetas, acompañadas ocasionalmente de fiebre y trastornos de tipo neurológico.

El daño producido por las toxinas a nivel renal no se circunscribe únicamente a las células endoteliales del glomérulo sino que se extiende también a las tubulares (32,46,56) apreciándose una afinidad específica por el glicosíngolípido globotriaosilceramida (Gb3) que está solamente presente en el riñón de niños de corta edad por lo que los convierte en principal grupo de riesgo (32).

Desórdenes de tipo neural o neuromuscular

A) El síndrome de Guillain-Barré denominado "polineuritis postinfecciosa aguda" se define como una neuropatía de tipo autoinmune (19), caracterizada bien por una polineuritis desmielinizante bien por una degeneración axonal u ocasionalmente por una combinación de ambas a nivel del sistema nervioso periférico y que cursa con parálisis flácida así como dolor y debilidad de los miembros. En la actualidad se considera la

primera causa de parálisis neuromuscular aguda en la sociedad industrializada tras la erradicación de la poliomielitis (43).

Este proceso morboso es habitualmente precedido en el tiempo de la acción de un agente de tipo microbiano, parasitario, farmacológico e incluso la realización de un acto quirúrgico. En una cifra que oscila entre el 50% y el 66% de los casos el antecedente es el padecimiento de algún proceso infeccioso previo (50,60), correspondiendo las formas más severas a pacientes que han sufrido un cuadro diarreico provocado por *Campylobacter jejuni* (6).

En las formas clínicas del síndrome de Guillain-Barré que corresponden a pacientes que han sufrido una infección previa causada por *C. jejuni* actúan conjuntamente mecanismos inmunológicos de base humoral y celular.

Los liposacáridos de superficie de la pared celular (LPS) que presentan algunos serotipos de esta especie bacteriana contienen el tetrasacárido terminal Gal(β 1-3)GalNAc, homólogo en su estructura química y antigénica al que constituye el glucosfingolípido del gangliósido GM₁ situado en los nervios periféricos (3-5,57,63-65). De esta manera los anticuerpos anti-gangliósido GM₁ se generan con posterioridad a la presentación de un episodio morboso de tipo entérico debido a la acción patógena de *C. jejuni*. La reacción inmune cruzada frente al epítipo hidrocarbonado diana de las células de Schwann o del axolema da lugar a una neuropatía desmielinizante de tipo inflamatorio en el primero de los casos o bien a una forma degenerativa axonal aguda en el segundo.

En los individuos que padecen el síndrome de Guillain-Barré se produce una elevación de los niveles de receptores de interleuquina-2 soluble (21,22), lo que indica la presencia de linfocitos T activados en sangre circulante que podrían desempeñar una importante función en la patogénesis de la enfermedad (26). Los linfocitos T_H facilitarían la acción de las células plasmáticas durante la elaboración de anticuerpos frente al gangliósido GM₁. Los linfocitos T activados actuarían directamente como células citotóxicas para la mielina (21) o atraerían a los macrófagos que seguidamente devorarían literalmente la vaina de mielina en una verdadera reacción de hipersensibilidad retardada.

Se han apuntado además otras teorías para explicar la patogenia del síndrome de Guillain-Barré cuando éste es precedido por un proceso entérico cuyo agente etiológico es *C. jejuni*.

Así, determinados autores indican la posible elaboración por parte de este microorganismo de un superantígeno que activaría a los linfocitos T

pasando éstos a ser verdaderos agentes desmielinizantes (47).

Igualmente se ha especulado sobre el papel desempeñado por la molécula similar a la toxina colérica que algunas cepas de *C. jejuni* producen y que tiene gran afinidad por los gangliósidos a semejanza de ésta, presentando también la propiedad de unirse a estos glucolípidos (14). El complejo formado por toxina-gangliósido alteraría así la capacidad de reconocimiento de los antígenos propios del hospedador por parte de su sistema inmune (39,47,53).

Por último merece una mención la hipótesis formulada por algunos investigadores que señalan una notoria predisposición genética de ciertos individuos a desarrollar el síndrome de Guillain-Barré, afirmación ésta que no parece bien probada y ha suscitado cierta controversia entre los científicos especializados en el tema.

B) En este tipo de patologías también se incluyen alguna **ictiosarcotoxiosis originada por toxinas** presentes en el tejido muscular de algunos peces como es el caso de la ciguatera. Ésta es la intoxicación cuyo nombre deriva del de cigua, dado a un caracolillo marino por los españoles a su llegada a América, y que se produce por la ingestión de determinados peces del mar de las Antillas. Las toxinas tienen su origen en varios dinoflagelados, principalmente *Ptychodiscus brevis* y *Gamberdiscus toxicus* y ente los peces que las acumulan destacan los mugílidos (p. ej., mújol), murénidos (morena), escaros, acantopterigios, etc., habiendo hasta un total de 300-400 especies distintas que pueden estar involucradas.

Tras un período de latencia de una a seis horas, en la ciguatera hay alteraciones gastrointestinales, neurológicas y cardiovasculares (30, 54).

Existen dos toxinas que pueden tomar parte en la intoxicación. La ciguatoxina-1 (cig-1), la más importante, es un poliéter liposoluble termoestable, que no se inactiva por acción del jugo gástrico ni por procesos culinarios como el ahumado, la desecación, la salazón o el adobo y que actúa por bloqueo de los canales de sodio de las membranas celulares con la consiguiente despolarización de los tejidos muscular y nervioso, mientras el papel desempeñado por la maitotoxina, de naturaleza hidrosoluble y responsable de la apertura de los canales de calcio se desconoce.

En la ciguatera aparece inicialmente un cuadro gastrointestinal inespecífico con anorexia, náuseas, vómitos, hipersalivación, diarrea y dolor abdominal que rápidamente deja paso a uno nervioso, más duradero, en el que son típicos la incoordinación de movimientos, las parálisis y dolores musculares, el adormecimiento y parestesias en pies,

manos y labios (con una sensación como si se cayeran los dientes), prurito generalizado, mareos, vértigo, sensación de flotar en el aire, dificultad para articular palabras, disuria e incluso incontinencia urinaria, bradicardia, ataques epileptiformes y hasta fenómenos de inversión térmica. La administración de manitol resulta útil en las 24 horas inmediatas a la aparición de las primeras manifestaciones clínicas y el empleo de atropina es aconsejable para el tratamiento de las bradiarritmias severas.

Los síntomas presentes cuando se cronifica el proceso muchas veces son interpretados de forma incorrecta en el diagnóstico por lo que la enfermedad llega a confundirse con la esclerosis múltiple o con los efectos de un tumor cerebral. Alcanzado este punto los tratamientos no son demasiado efectivos aplicándose drogas como la amitriptilina, la tocainida o la mexiletina que ejercen su acción sobre los canales de sodio, bloqueadores de los canales de calcio (p. ej., la nifedipina) o hasta anti-depresivos tipo Prozac.

El consumo de alcohol, variaciones en la dieta, la climatología o la propia menstruación en las mujeres, agudizan y complican la situación. Además resulta de interés indicar que la ciguatera no solo no produce inmunidad en los sujetos que la sufren sino una mayor sensibilización bajando la dosis mínima que necesita ser consumida para que pueda desencadenarse de nuevo la patología (30,54).

C) Por último es importante hacer referencia a la **intoxicación amnésica por ingestión de moluscos bivalvos** (ASP) cuyo agente causal es el ácido domoico, a su vez formado por los ácidos glutámico y cainico (58), que es sintetizado por la diatomea *Nitzschia pungens*. Los signos típicos comienzan con las alteraciones gastrointestinales (vómitos, diarrea, dolor abdominal) para dar paso posteriormente a problemas neurológicos que se prolongan en el tiempo (desorientación, dificultad en el habla, disfunciones en el sistema nervioso autónomo, falta de respuesta a estímulos dolorosos, movimientos oculares anormales, mioclonos, pérdida de reflejos, pérdida de memoria y coma). El proceso es particularmente grave en personas mayores, en las que las manifestaciones clínicas se asemejan a las existentes en la enfermedad de Alzheimer, pudiendo provocar la muerte. Los bloqueadores de los canales de calcio, el fenobarbital, el diazepam o las sales derivadas del ácido tiobarbitúrico son de utilidad en estos casos.

Como punto final debe recordarse que la normativa europea vigente establece un límite máximo permitido de ácido domoico de 20 mg por cada kilogramo de cuerpo entero o parte consumible

por separado de molusco bivalvo (Reglamento CE n° 853/2004 del Parlamento Europeo y de la Consejo, D.O.U.E. L139 de 30 de abril de 2004) e indica las técnicas recomendadas para su detección, preferentemente HPLC o métodos de sensibilidad análoga (Reglamento CE n° 2074/2005 de la Comisión, D.O.U.E. L338 de 22 de diciembre de 2005).

Status inmunitario general, disfunciones orgánicas y desórdenes de tipo neurológico

Debe destacarse que determinados virus pueden causar procesos autoinmunes generalmente mediante evasión de la respuesta del propio hospedador (40,59). Así, el virus de la hepatitis A, agente etiológico de una hepatitis de tipo benigno en adultos que cursa con un marcado grado de ictericia atribuible al grado de colestasis típica del cuadro, produce en algunos individuos, normalmente incluidos en grupos con cierta predisposición genética, una hepatitis autoinmune crónica activa idiopática a pesar de la normal respuesta existente a nivel serológico.

Por otra parte, y como claro ejemplo de las patologías de tipo crónico derivadas de las enfermedades alimentarias, tenemos las micotoxicosis en las que la metabolización de los productos iniciales sintetizados por hongos de los géneros *Aspergillus*, *Fusarium* y *Penicillium* dan lugar a metabolitos secundarios muy tóxicos que, además de provocar procesos agudos y subagudos, muestran en muchas ocasiones poder cancerígeno, mutagénico y teratogénico a largo plazo, sobremana cuando la ingestión se hace a bajas dosis y de manera prolongada, siendo muy difícil establecer conexiones entre el agente causal y las manifestaciones clínicas sobrevenidas en estos casos (12,23,42,45,49). Además estas sustancias son termorresistentes y no se alteran por la acción de los distintos tratamientos a los que las materias primas (p. ej., cereales) se someten en la industria alimentaria (12,23,45,49).

Entre las micotoxinas las más problemáticas son: a) la ocratoxina A, relacionada con la neuropatía endémica, la aparición de formaciones tumorales del tracto urinario y la neuropatía intersticial crónica; b) las aflatoxinas, que han sido implicadas en casos de insuficiencia hepática crónica además de afectar también a otros órganos como los riñones, páncreas y bazo (13); c) las fumonisinas producidas por *Fusarium* spp. y que estadísticamente se relacionan con el desarrollo de cáncer esofágico; d) la zearalenona, igualmente sintetizada por la misma especie de hongos y

cuyas propiedades estrogénicas han quedado nitidamente probadas en la especie porcina en la que tras su consumo se constata atrofia gonadal en ambos sexos e infertilidad junto a la aparición de prolapsos uterinos en las hembras y e) los tricotecnos, asimismo metabolitos de *Fusarium* spp. y a los que se atribuye síntomas diversos como pueden ser cefaleas, vómitos o alteraciones de la visión y escalofríos, oscilando la duración de todos ellos entre 7 a 10 días amén de su papel como inmunomoduladores y de las alteraciones derivadas (p. ej., bajada general de defensas así como facilitación del crecimiento de tumores y del desarrollo de los procesos de carácter autoinmune) (45).

Patologías cardiovasculares

Diversos patógenos causantes de enfermedades alimentarias han sido señalados como responsables de endocarditis y miocarditis (1,2). Igualmente los enfermos que padecen espondilitis anquilosante debidas a microorganismos entéricos, muestran anomalías cardíacas.

Se ha llegado incluso a vincular a las bacterias gramnegativas agentes etiológicos de toxiinfecciones alimentarias con procesos tales como la aterosclerosis, proponiéndose para su explicación un modelo en el que las endotoxinas bacterianas procedentes de las células degradadas por los macrófagos potenciarían el efecto de las citoquinas inducidas por la acción de las endotoxinas generadas a nivel del endotelio y las células de la musculatura lisa que conforma la pared vascular.

Las respuestas de *Escherichia coli* y *Salmonella typhimurium* al estrés de tipo oxidativo, igualmente parecen tener conexiones con la artritis reumatoide y la enfermedad intestinal inflamatoria (15).

Alteraciones nutricionales y gastrointestinales

Los procesos diarreicos producidos por microorganismos tales como las bacterias de la familia Enterobacteriaceae y los rotavirus (2) suelen derivar en una deshidratación por pérdida de fluidos así como electrolitos, anorexia y una mala absorción de nutrientes, pudiendo cronificarse (con cambios en el status inmunitario del paciente) a menos que sean tratados en estadios tempranos con fármacos antimicrobianos. Ello es evidente en inmunodeprimidos e individuos que sufren SIDA, en los que la tasa de letalidad por esta clase de patologías puede suponer hasta un 80%.

Algunas de las diarreas más severas causadas por *Campylobacter jejuni*, *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp. o *Klebsiella* spp. se caracterizan

por su persistencia (de meses e incluso años) así como por la existencia de disentería, deposiciones fétidas mucosas o bien melena, distensión abdominal y flatulencia, siendo inútiles en un gran número de ocasiones los tratamientos antibióticos aplicados. Por otro lado la permeabilidad intestinal frecuentemente se altera permitiendo la absorción de proteínas inmunomoduladoras que no pasarían al torrente sanguíneo en condiciones normales, causando autoinmunidad y atopia (2).

Helicobacter pylori, agente etiológico del ulcus péptico y episodios de gastritis crónica tiene capacidad de sobrevivir bien en aguas, alimentos refrigerados, leche y verduras que presentan contaminación fecal. A pesar de haber sido hallados algunos reservorios animales para esta bacteria, se desconoce el carácter zoonótico de la misma (17,44), pudiendo el contagio entre personas producirse por vía oral-oral o fecal-oral. La colonización del estómago por *Helicobacter pylori* tiene lugar habitualmente en la infancia o adolescencia, y la inflamación crónica aparejada se mantiene en algunos individuos durante décadas o llega a perdurar toda su vida. A la vista de los estudios histológicos y serológicos de seguimiento realizados, se desprende que esta gastritis se considera sólo el primer paso de un proceso multifásico conducente a la atrofia de la mucosa gástrica, la metaplasia intestinal y/o el cáncer de estómago (29,52).

Cambios en la personalidad

Son escasas las experiencias llevadas a cabo hasta la fecha en relación a los efectos que tienen los procesos de tipo crónico sobre la personalidad de los individuos aún cuando resulta evidente predecir la existencia de variaciones en el temperamento tales como las depresiones achacables a los dolores permanentes que se originan en patologías entre las que destacan la artritis, el desarrollo de un cuadro de intestino irritable o la presentación de diarreas continuas.

El uso de herramientas como la escala de estrés psicosocial de Holmes-Rahe o el cuestionario factorial de personalidad de Cattell, que mide parámetros objetivos como la afectotimia, la alexia, el nivel de autosuficiencia o el sentimiento de culpabilidad, pueden ser de una inestimable ayuda en este tipo de valoraciones, revelando incluso diferencias sustanciales entre sexos.

Conclusiones

Las enfermedades alimentarias se pueden evitar en un elevado número de casos, si bien debe reconocerse el riesgo asociado al consumo de

determinados alimentos crudos o insuficientemente cocinados.

Corresponde a las administraciones públicas, y a sus servicios sanitarios en particular, velar por el desarrollo de prácticas higiénicas aceptables en la producción de alimentos a cargo de las industrias del sector jugando, por otra parte, un papel primordial en la educación de los operadores implicados en la cadena alimentaria y del consumidor final, con objeto de reducir la prevalencia de estas patologías y el impacto económico-social fruto de ellas.

Bibliografía

1. Archer DL. Foodborne gram-negative bacteria and atherosclerosis: is there a connection? *Journal of Food Protection* 1987;50:783-7.
2. Archer DL, Young FE. Contemporary issues: diseases with a food vector. *Clin Microbiol Rev* 1988;1:377-98.
3. Aspinall GO, McDonald AG, Pang H, y col. Lipopolysaccharides of *Campylobacter jejuni* serotype O:19: structures of core oligosaccharide regions from the serostrain and two bacterial isolates from patients with the Guillain-Barré syndrome. *Biochem* 1994; 33: 241-9.
4. Aspinall GO, McDonald AG, Raju TS, y col. Chemical structures of the core regions of *Campylobacter jejuni* serotypes. O:1, O:4, O:23, and O:36 lipopolysaccharides. *Eur J Biochem* 1993;213:1017-27.
5. Aspinall GO, Fujimoto S, McDonald AG, y col. Lipopolysaccharides from *Campylobacter jejuni* associated with Guillain-Barré syndrome patients mimic human gangliosides in structure. *Infect Immun* 1994;62:2122-5.
6. Beech E, Ørntof TF, Andersen LP, y col. IgM anti-GM₁ antibodies in the Guillain-Barré syndrome: a serological predictor of the clinical course. *J Neuroimmunol* 1997; 72:59-66.
7. Behar SM, Porcelli SA. Mechanisms of autoimmune disease induction: the role of the immune response to microbial pathogens. *Arthritis Rheum* 1995;38:458-76.
8. Bunning VK. Immunopathogenic aspects of foodborne microbial disease. *Food Microbiology* 1994;11:89-95.
9. Bunning VK, Lindsay JA, Archer DL. Chronic health effects of foodborne microbial disease. *World Health Stat Quart* 1997;50:51-6.
10. Chiodini RJ. Crohn's disease and the mycobacteriosis: a review and comparison of two disease entities. *Clin Microbiol Rev* 1989;2:90-117.
11. Conrad B, Weidmann E, Trucco G, Rudert WA, Behboo R, Ricordi C, et al. Evidence for superantigen involvement in insulin dependent diabetes mellitus aetiology. *Nature* 1994;371:351-5.
12. Coulombe RA. Biological actions of mycotoxins. *J Dairy Sci* 1993;76:880-91.
13. Creppy EE, Baudrimont I, Betbeder AM. Prevention of nephrotoxicity of ochratoxin A, a food contaminant. *Toxicol Lett* 1995;83-83:869-77.
14. Daikoku T, Kawaguchi M, Takama K, Suzuki S. Partial purification and characterization of the enterotoxin produced by *Campylobacter jejuni*. *Infect Immun* 1990;58:2414-9.
15. Farr SB, Kogoma Y. Oxidative stress response in *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium*. *Microbiol Rev* 1991;55:561-85.
16. Foegeding PM. Foodborne pathogens: risks and consequences. Council for Agricultural Science and Technology. Task Force Report 1221; 1994.
17. Fox JG. Non-human reservoirs of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9(Suppl 2):93-103.
18. Gaston JH. How does HLA-B27 confer susceptibility to inflammatory arthritis? *Clin Exp Immunol* 1990;82:1-2.
19. Giovannoni G, Hartung H-P. The immunopathogenesis of multiple sclerosis and Guillain-Barré syndrome. *Curr Opin Neurol* 1996;9:165-77.
20. Goodacre JA, Brownlee CED, Ross DA. Bacterial superantigens in autoimmune arthritis. *Br J Rheumatol* 1994;33:413-9.
21. Hartung H-P, Hughes RAC, Taylor WA, y col. T cell activation in Guillain-Barré syndrome and in MS: elevated serum levels of soluble IL-2 receptors. *Neurol* 1990;40:215-8.
22. Hartung H-P, Reiners B, Schmidt G, y col. Serum interleukin-2 concentrations in Guillain-Barré syndrome and chronic idiopathic demyelinating polyradiculoneuropathy: comparison with other neurological diseases of presumed immunopathogenesis. *Ann Neurol* 1991;30:48-51.
23. Jackson LS, De Vries JW, Bullerman LB, editors. Fumonisin in food. New York: Plenum Press; 1996.
24. Johnson HM, Torres BA, Soos JM. Superantigens: structure and relevance to human disease. *Proc Soc Exp Biol Med* 1996;212:99-109.
25. Kay RA. The potential role of superantigens in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Immunol* 1995;100:4-6.
26. Khalili-Shirazi A, Hughes RAC, Brostoff SW, y col. T cell response to myelin protein in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Sci* 1992;111:200-3.
27. Kotb M. Bacterial pyrogenic exotoxins as superantigens. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:411-26.
28. Kotb M. Infection and autoimmunity: a story of the host, the pathogen and the copathogen. *Clin Immunol Immunopathol* 1995;74:10-22.
29. Kuipers EJ, Uytendaele AM, Pena AS, Roosendaal R, Pals G, Nelis GF, y col. Long term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis. *Lancet* 1995;345:1525-8.
30. Lange WR. Ciguatera fish poisoning. *Am Fam Physician* 1994;50:579-84.
31. Leung DY, Meissner HC, Fulton DR, Murray DL, Kotzin BL, Schlievert PM. Toxic shock syndrome toxin secreting *Staphylococcus aureus* in Kawasaki syndrome. *Lancet* 1993;342:1385-8.
32. Lingwood CA. Verotoxin-binding in human renal sections. *Nephron* 1994;66:21-8.
33. Liu Y, van Kruiningen HJ, West AB, Cartun RW, Cortot A, Colombel JF. Immunocytochemical evidence of *Listeria*, *Escherichia coli*, and *Streptococcus* antigens in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1995;108:1396-401.

34. Luo G, Seetharamaiah GS, Niesel DW, Zhang H, Peterson JW, Prabhakar BS, Klimpel GR. Purification and characterization of *Yersinia enterocolitica* envelope proteins which induce antibodies that react with human thyrotropin receptor. *J Immunol* 1994;152:2555-61.
35. McGuigan LE, Prendergast JK, Geczy AF, Edmonds JP, Bashir HV. Significance on non-pathogenic cross-reactive bowel flora in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1986;45:566-71.
36. Mead PS, Griffin PM. *Escherichia coli* O157:H7. *The Lancet* 1998;352:1207-12.
37. Millar D, Ford J, Sanderson J, Withey S, Tizard M, Doran T, Hermon-Taylor J. IS900 PCR to detect *Mycobacterium paratuberculosis* in retail supplies of whole pasteurized cow's milk in England and Wales. *Appl Environ Microbiol* 1996;62:3446-52.
38. Miller FW. Genetics of autoimmune diseases. *Exp Clin Immunogenet* 1995;12:182-90.
39. Mishu B, Blaser MJ. Role of infection due to *Campylobacter jejuni* in the initiation of Guillain-Barré syndrome. *Clin Infect Dis* 1993;17:104-8.
40. Moyer L, Warwick M, Mahoney FJ. Prevention of hepatitis A virus infection. *Am Fam Physician* 1996;54:107-14.
41. Naser SA, Ghobrial G, Romero C, Valentine JF. Culture of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* from the blood of patients with Crohn's Disease. *The Lancet* 2004;364:1039-44.
42. Neal GE. Genetic implication in the metabolism and toxicity of mycotoxins. *Toxicol Lett* 1995;82-83:861-7.
43. Olivé J-M, Castillo C, García Castro R, de Quadros CA. Epidemiologic study of Guillain-Barré syndrome in children < 15 years of age in Latin América. *J Infect. Dis* 1997;175 (suppl 1):160-4.
44. Owen RJ. Bacteriology of *Helicobacter pylori*. *Bailliere's Clin Microbiol* 1995;9:415-46.
45. Pestka JJ, Bondy GS. Immunologic effects of mycotoxins. In: Miller JD, Trenholm HL, editors. *Mycotoxins in grain*. St Paul (MN): Eagan Press; 1994. pp. 339-58.
46. Pudymaitis A, Armstrong G, Lingwood CA. Verotoxin-resistant cell clones are deficient in the glycolipid globotriosylceramide: differential basis of phenotype. *Arch Biochem Biophys* 1991;286:448-52.
47. Rees JH, Gregson NA, Griffiths PL, Hughes RAC. *Campylobacter jejuni* and Guillain-Barré syndrome. *QJM* 1993;86:623-34.
48. Respaldiza EE, Delgado MC, Guedeja-Marrón J, Bayón M.C. La enfermedad de Crohn en el hombre y su relación con el consumo de leche contaminada con *Mycobacterium paratuberculosis*. *Alimentaria* 1999;306:37-41.
49. Robens JF, Richard JL. Aflatoxins in animal and human health. *Rev Environ Contam Toxicol* 1992;127:69-94.
50. Ropper AH. The Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 1992;326:1130-6.
51. Sieper J, Braun J. Pathogenesis of spondylarthropathies. *Arthritis Rheum* 1995;38:1547-54.
52. Sipponen P, Kekki M, Seppala K, Siurala M. The relationship between chronic gastritis and gastric secretion. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10(Suppl 1):103-18.
53. Speed B, Kaldor J, Cavanagh P. Guillain-Barré syndrome associated with *Campylobacter jejuni* enteritis. *J Infect* 1984;8:85-6.
54. Swift AE, Swift TR. Ciguatera. *J Toxicol Clin Toxicol* 1993;31:1-29.
55. Tarr PI. *Escherichia coli* O157:H7: clinical, diagnostic, and epidemiological aspects of human infection. *Clin Infect Dis* 1995;20:1-10.
56. Tesh VL, O'Brien AD. The pathogenic mechanisms of Shiga toxin and the Shiga-like toxins. *Mol Microbiol* 1991;5:1817-22.
57. Thomas FP, Thomas JE, Sadiq SA, y col. Human monoclonal IgM anti-Gal(b1-3)GalNAc autoantibodies bind to the surface of bovine spinal motoneurons. *J Neuropath Exp Neurol* 1990;49:89-95.
58. Todd ECD. Domic acid and amnesic shellfish poisoning: a review. *Journal of Food Protection* 1993;56:69-83.
59. von Herrath MG, Oldstone MBA. Virus-induced autoimmune disease. *Curr Opin Immunol* 1996;8:878-85.
60. Winer JB, Hughes RAC, Anderson MJ, y col. A prospective study of acute idiopathic neuropathy. II. Antecedent events. *J Neurol Neurosurg Psych* 1988;51: 613-8.
61. Wolf MW, Misaki T, Bech K, Tvede M, Silva JE, Ingbar SH. Immunoglobulins of patients recovering from *Yersinia enterocolitica* infections exhibit Graves' disease-like activity in human thyroid membranes. *Thyroid* 1991;1:315-20.
62. Yu DT, Thompson GT. Clinical, epidemiological and pathogenic aspects of reactive arthritis. *Food Microbiology* 1994;11:97-108.
63. Yuki N, Taki T, Inagaki F, y col. A bacterium liposaccharide that elicits Guillain-Barré syndrome has a GM₁ ganglioside-like structure. *J Exp Med* 1993;178:1771-5.
64. Yuki N, Taki T, Takahashi M, y col. Penner's serotype 4 of *Campylobacter jejuni* has a lipopolysaccharide that bears a GM₁ ganglioside epitope as well as one that bears a GD_{1a} epitope. *Infect Immun* 1994;62:2101-3.
65. Yuki N, Handa S, Taki, T, y col. Cross-reactive antigen between nervous tissue and a bacterium elicits Guillain-Barré syndrome: molecular mimicry between ganglioside GM₁ and lipopolysaccharide from Penner's serotype 19 of *Campylobacter jejuni*. *Biomed Res* 1992;13:451-3.