

CAMPYLOBACTER JEJUNI EN NIÑOS CON ENFERMEDAD DIARREICA AGUDA - (E.D.A)

FABIO CARMONA V.*, LUIS EDUARDO AGUILAR S.** , JAIME ARTURO ROA B.***

En el período comprendido entre el 15 de septiembre de 1985 y septiembre 30 de 1986 fueron estudiados en Cali, Valle, Colombia, 231 niños que consultaron por enfermedad diarreica aguda (EDA); 137 provenían del Hospital Infantil, Club Noel y el resto del Centro de Salud de Siloé y del Hospital Universitario del Valle (HUV). El estudio de heces mostró *Campylobacter jejuni* (CJ) en 31 (13.4%). Los 137 pacientes del Club Noel fueron estudiados también buscando *Salmonella*, *Shigella*, *E. coli* enterotoxigénico, encontrándose que el CJ fue el único germen en 13 pacientes (9.5%) de los 19 aislamientos logrados en esta Institución. Todos los pacientes cursaron con los signos y síntomas típicos de la enfermedad; fiebre, diarrea, vómito, deposición mucosa o sanguinolenta.

En cuanto al sexo hubo una relación niño:niña de 2:1 y el grupo de edad más comprometido fue hasta los 2 años, con promedio máximo hacia los 12 meses.

INTRODUCCION

El *Campylobacter jejuni* (CJ) ha sido reconocido últimamente como un importante agente causal de diarrea en niños. Una infección por *Campylobacter* puede variar desde un proceso febril leve, diarrea, dolor abdominal, curso autolimitado, o evolucionar hacia un cuadro más grave como lo es una bacteriemia. Su cuadro clínico, sin características particulares, debe tenerse en cuenta ante la presencia de diarrea, seguida de heces sanguinolentas, precedidas o acompañadas de dolor abdominal severo y fiebre^(1, 2).

También se han encontrado cifras relativamente altas, hasta del 25%, de personas con cultivos positivos, a raíz de un brote de intoxicación alimentaria, que no desarrollaron síntomas⁽³⁾. El germen es un microorganismo Gram negativo, corto, en forma de coma, móvil, microaerófilico, que puede ser cultivado a 37°C y 42°C en agar sangre, o agar Columbia con

adición de antimicrobianos que inhiban el crecimiento de la flora fecal acompañante. El cultivo debe realizarse a bajas tensiones de oxígeno. No se produce crecimiento visible en el hemocultivo hasta 5-14 días después de la inoculación en el medio. La epidemiología de la enfermedad no es clara por tener el microorganismo un reservorio como comensal o como patógeno, en aves de corral (fuente infecciosa potencial más grande), ganado vacuno, cerdos, carneros, perros, gatos, micos y ratas⁽⁴⁻⁷⁾. La infección ocurre por la ingestión de alimento sólido o líquido contaminado. El CJ es rápidamente destruido por el HCl con pH 2.3, indicando que la acidez gástrica es una barrera protectora contra la infección⁽⁸⁾. Puede sobrevivir por 2 a 5 semanas en leche bovina o en agua, mantenidas a 4°C, lo cual hace pensar que éstos pueden ser vehículos importantes en la transmisión de la enfermedad. Los alimentos más frecuentemente implicados son: la leche cruda, las carnes de res y de pollo parcialmente cocidas y el agua contaminada⁽⁹⁾. La dosis

* M.Sc., Profesor Titular, Departamento de Microbiología, Facultad de Salud, Universidad del Valle.

** M.D., Jefe de Residentes, Departamento de Pediatría, Facultad de Salud, Universidad del Valle.

*** M.D., Profesor Asociado, Departamento de Pediatría, Facultad de Salud, Universidad del Valle.

infectante oscila entre 500 y 1'000.000 de células por vaso de leche, lo que indica que la enfermedad es el resultado de una marcada susceptibilidad de la persona, de la virulencia de la cepa o de una combinación de ambas propiedades^(10, 11).

La enfermedad ha sido descrita en numerosos países, indicando una distribución amplia del CJ; la infección ocurre en su mayoría en los cinco primeros años de vida, pero especialmente hasta los dos años⁽⁵⁾; hay mayor incidencia en el sexo masculino en relaciones que van de 1.5 hasta 1.8:1. No se ha observado asociación importante de la infección con viajes, ocupación de los padres o clases sociales y ha sido más común en áreas urbanas. Se creía que la patología estaba limitada al intestino delgado, pero en 1978 Price y col⁽¹²⁾ mostraron que la infección también compromete el intestino grueso con proctocolitis.

Han sido informadas infecciones extraintestinales como meningitis⁽¹³⁾, colecistitis⁽¹⁴⁾ e infecciones del tracto urinario⁽¹⁵⁾.

En nuestro medio no hay muchas publicaciones acerca del aislamiento de este germen como agente desencadenante de diarrea. Esta investigación presenta el porcentaje de participación del CJ en niños con enfermedad diarreica aguda, describe el cuadro clínico, epidemiológico y complementa las técnicas de diagnóstico bacteriológico, empleando el método de Skirrow modificado.

MATERIALES Y METODOS

GRUPO DE ESTUDIO

En el período comprendido entre septiembre 16 de 1985 y septiembre 30 de 1986 se estudiaron 231 niños que cumplían con los siguientes requisitos: edades que fluctuaron desde 0 meses a 5 años, que consultaron al Centro de Salud de Siloé, Hospital Infantil Club Noel y Hospital Universitario del Valle en la ciudad de Cali, por enfermedad diarreica aguda (EDA) de menos de 5 días de evolución y que no hubieran recibido antibióticos, en las dos semanas previas. También se practicó examen de heces a un grupo control de 50 niños que consultaron al Hospital Universitario por patología distinta a la entérica y que no hubieran recibido antibióticos en los 15 días previos a la consulta.

Aunque el objetivo del trabajo era buscar CJ, las 137 muestras provenientes de pacientes del Hospital Infantil Club Noel fueron procesadas además, buscando *Salmonella*, *Shigella*, *E. coli* enterotoxigénico, por otro investigador del Departamento de Microbiología de la Universidad del Valle. No se practicó estudio parasitológico ni se realizó la búsqueda de Rotavirus. De los niños positivos para CJ, sólo se pudo hacer seguimiento a 3 de los que recibieron eritromicina y a 2 sin tratamiento.

PROCESAMIENTO DE LA MUESTRA

La muestra fue tomada por escobillón rectal y sembrada directamente sobre Campy-BAP, que consiste en una preparación utilizando como base el agar Brucella, sangre de cordero al 10%, vancomicina 10 mg, trimetoprim 5 mg, sulfato B de polimixina 2.500 U, anfotericina B2 mg y cefalotina 15 mg para 1 litro de medio de cultivo⁽⁷⁾.

Otro escobillón rectal fue tomado e introducido en un tubo que contenía caldo BHI para la búsqueda de enterobacterias. Cuando la muestra fue tomada en la noche, el escobillón fue introducido en Campy-thio (tioglicolato, 0.16% de agar y los antibióticos de Campy-Bap) y refrigerado a 4°C hasta el momento de la siembra en medio sólido.

AISLAMIENTO E IDENTIFICACION

El Campy-Bap fue incubado a 42°C en atmósfera que contenía el 5% de O₂ y 10% de CO₂ durante 24 a 48 horas; el ambiente microaerofílico fue obtenido con un sobre-generador de CO₂ (Oxoid BR 56). La búsqueda de Enterobacterias fue realizada empleando los medios y técnicas estandarizadas para la identificación de este grupo bacteriano.

A las colonias no hemolíticas, planas, mucosas y ocasionalmente diseminadas a lo largo de la siembra se les practicó coloración de Gram observándose las formas típicas de coma, en algunas oportunidades formas espiriladas; las pruebas de catalasa y oxidasa fueron positivas, lográndose así la identificación presuntiva de *Campylobacter* sp. La confirmación se realizó corroborando con el aislamiento, las siguientes características fenotípicas:

- a. Sensibilidad a ácido nalidíxico, usando disco de 30 mcg.

- b. Resistencia a cefalotina con disco de 30 mcg.
- c. Capacidad para crecer a 42°C, 35°C y en glicina al 1%.
- d. Incapacidad para crecer a 25°C y en presencia de NaCl al 3.5%.
- e. Reducción negativa de nitratos.
- f. Hidrólisis del hipurato de sodio, la cual, si es positiva confirma el aislamiento de CJ y si es negativa, el de *C. coli*.

el primer síntoma en 20 pacientes (65%) y duró un promedio de tres días.

VOMITO: ocurrió en 23 pacientes (75%).

DOLOR ABDOMINAL: fue del 10%, pero no evaluable adecuadamente en 29 niños, por la edad.

RESULTADOS

De los 231 casos índices estudiados se encontró el CJ en 31 (13.4%) y en 3 (6%) de los 50 niños escogidos como grupo control. Diecinueve de los aislamientos del CJ, fueron obtenidos de los 137 pacientes que consultaron al Hospital Infantil Club Noel, a los cuales se les buscó además asociación con *Salmonella* y *Escherichia coli* enterotoxigénico, encontrándose el CJ como único germen en 13 (9.5%).

EDAD Y SEXO

El rango de edad estuvo comprendido entre 6 días y 40 meses (Fig. 1); la edad media fue 12 meses. Veintiuno fueron de sexo masculino y 10 de sexo femenino. La relación niño:niña fue 2:1.

SIGNOS Y SINTOMAS

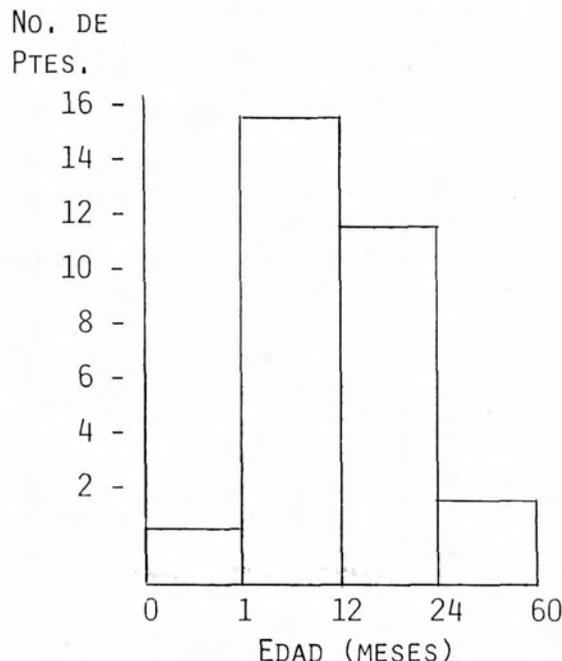
Resumidos en las Tablas 1 y 2, se presentan los siguientes hallazgos:

DIARREA: el 100% de los niños cursaron con diarrea, la cual estuvo presente desde el comienzo de la enfermedad, en 30 de los 31 pacientes.

El promedio de evacuaciones fue de 8 por día. La presencia de moco y/o sangre se observó en 45% de los pacientes. Hubo en 3 pacientes (10%), antecedentes de diarrea recurrente y/o persistente.

FIEBRE: 25 pacientes (81%) presentaron fiebre. En 12 la temperatura rectal fue mayor de 37.8°C y en 13 fue observación subjetiva de los padres. La fiebre fue

E. D. A. POR C. JEJUNI
DISTRIBUCIÓN POR EDAD



MEDIA= 12 M (6 D - 40 M)

FIGURA 1

TABLA 1

E. D. A. POR C. JEJUNI

CUADRO CLÍNICO

EDAD (MESES)	No.	EVACUACIONES/24 HORAS (X)	MOCO/SANGRE	DIARREA RECURRENTE/PERSISTENTE
NEONATOS	1	8	0	0
1 - 11	16	9	6 (38%)	2 (15%)
12 - 23	12	8	7 (58%)	0
24 - 59	2	4	1 (50%)	1 (50%)
TOTAL	31	8	14 (45%)	3 (10%)

TABLA 2
E. D. A. POR C. JEJUNI

CUADRO CLINICO

EDAD (MESES)	No.	FIEBRE*		VÓMITO		DHT		DOLOR ABDOMINAL ⁺	
		No.	%	No.	%	No.	%		
NEONATOS	1	0	0	0	0	0	0	0	0
1 - 11	16	13	81	14	86	12	75	1	6
12 - 23	12	11	92	9	75	10	83	1	8
24 - 59	2	1	50	0	0	0	0	1	50
TOTAL	31	25	81	23	74	22	71	3	10

* > 37,8°C RECTAL U OBSERVACIÓN SUBJETIVA DE LOS PADRES.

⁺ NO EVALUABLE ADECUADAMENTE EN 29 NIÑOS POR LA EDAD.

DHT: DESHIDRATACION

EXAMEN MEDICO: 22 pacientes (71%) presentaron algún grado de deshidratación: 8 leve, 12 moderada y 2 grave. Ninguno de los pacientes presentó sensibilidad a la palpación abdominal.

OCUPACION DE LOS PADRES: no hubo asociación de la infección con alguna ocupación particular de los padres y la mayoría de los niños estudiados pertenecieron a la clase baja.

CONTACTO CON LOS ANIMALES: 8 pacientes tenían animales caseros, perros, aves de corral, gatos, cerdos, pájaros. Ninguno de los animales fue sintomático.

En los niños asintomáticos con cultivos positivos, 2 tenían contacto con animales domésticos (perros, aves de corral, pájaros, curies, gatos y caballos).

PERSISTENCIA DE MICROORGANISMOS EN LAS HECE

La toma de muestras para cultivos se hizo en varios intervalos (semanas), siguientes al cultivo positivo en heces, pero se dificultó por la no asistencia de los pacientes a los controles. A dos niños que no recibieron antibióticos, se les realizó coprocultivo a las 2 semanas, siendo positivo y un nuevo control a uno de ellos, a las dos semanas siguientes, fue negativo.

A tres niños se les suministró eritromicina (Pantomicina MR) 40 mg/Kg/día en 2 dosis durante 7 días.

En 2 pacientes se tomó cultivo a las 72 horas de iniciada la terapia y fueron negativos. El otro paciente que recibió eritromicina, el primer cultivo sólo se pudo realizar el 7o. día de terapia y fue negativo.

DISCUSION

El CJ es un microorganismo al que últimamente se le ha atribuido patogenicidad y participación como agente etiológico en casos de EDA. La frecuencia de aislamiento en estos pacientes es igual o mayor que los de *Salmonella* y *Shigella*⁽¹⁶⁾. En el género *Campylobacter* se presentan dos especies, *jejuni* y *coli* que causan diarrea. El *C. coli* es comúnmente aislado de cerdos⁽¹⁷⁾. Ahora que las técnicas de aislamiento han mejorado, se obtienen resultados mayores y la distribución porcentual etiológica de EDA en nuestro medio se va haciendo más precisa. El 13.4% obtenido en la presente investigación está muy cercano a los estudios de Billingham⁽¹⁶⁾ y Steele y col⁽¹¹⁾ quienes encontraron el CJ en 14.3% y 11% respectivamente, contrastando con los hallazgos de Price y col⁽¹²⁾ los cuales obtuvieron 31%, utilizando como muestra la biopsia rectal. Nuestra prevalencia de 6% de portadores en pacientes asintomáticos, está en un rango entre los hallazgos de Vives⁽¹⁸⁾ y Billingham⁽¹⁶⁾, los cuales encontraron 2% y 4.2% respectivamente, en controles sin diarrea que albergaban el CJ y 8.1%, encontrado en nuestro medio⁽⁴⁾, en manipuladores de pollos. Esto nos muestra que la bacteria puede encontrarse en casos índices y en portadores asintomáticos. El hecho de encontrar el CJ en casos índices y controles sanos fue también demostrado por Vives⁽¹⁸⁾, en un estudio realizado durante 2 años, con 267 sintomáticos y 190 controles, encontrando el CJ como único patógeno en 24 casos (9%), muy similar a nuestro hallazgo de 9.5% en el Club Noel, donde también se aisló como único germen.

Se ha observado que en países desarrollados la ocurrencia de infección por CJ es baja y hay un bajo número de portadores sanos^(19, 20); en países en desarrollo, la incidencia del CJ en pacientes con diarrea es mayor, predisponiendo a un mayor número de portadores sanos^(21, 22). Aunque este hecho aún permanece sin explicación, dos posibilidades pueden ser consideradas: avirulencia, o una patogenicidad menor de las cepas en personas asintomáticas o una temprana inmunización de los niños debido a la poca higiene, permitiendo una alta prevalencia.

Como se puede observar, no todas las personas que se infectan con *Campylobacter* desarrollan síntomas. Esto explica la presencia del germen en casos con diarrea y en personas asintomáticas. Para que haya enfermedad, independiente del estado inmune del hospedero, se requieren una serie de eventos que se dan a continuación. Una vez logra el microorganismo superar la barrera gástrica, debe alcanzar y colonizar la superficie de la mucosa intestinal. La migración hasta ese punto es facilitada por la presencia de flagelos que le confieren movilidad y la dirección correcta se lleva a cabo mediante un estímulo quimiotáctico ejercido por gran variedad de sustancias, destacándose entre ellas carbohidratos como L-fucosa y aminoácidos como L-aspartato, L-cisteína, L-glutamato y L-serina entre otros⁽²³⁾. Cuando se cumple esta condición, se necesita la adherencia a la célula, la cual se produce, al parecer, por la presencia de sustancias conocidas como adhesinas, pues, se sabe que el CJ no posee fimbrias. La presencia de estas adhesinas se ha detectado por la capacidad del CJ para adherirse a las células HeLa y a preparaciones del borde en cepillo porcino⁽²⁴⁾. Los flagelos pueden contener adhesinas para células epiteliales, similares a las que son vistas en *V. cholerae*⁽²⁵⁾. Sin embargo, se ha observado que cepas de CJ carentes de flagelos se adhieren pobremente a monocapas de células INT 407, pero lo hacen bien a células blanco en suspensión, lo cual sugiere la presencia de otras adhesinas, además de las flagelares⁽²⁶⁾. Algunas sustancias pueden interferir con la adherencia e inclusive se ha encontrado que la misma L-fucosa inhibe la unión a células INT 407⁽²⁷⁾. Se cree que en el intestino existen varios receptores para el CJ⁽²⁸⁾, evidenciados por la parcial inhibición con el uso de diversos agentes. El calentamiento a 100°C durante 1/2 hora no modifica la adhesión por el CJ, lo cual sugiere la participación de un determinante distinto a las proteínas flagelares. Las proteínas externas de membrana y el lipopolisacárido parecen ser otras estructuras de adhesión al epitelio intestinal⁽²⁸⁾.

Cumplidos estos pasos, empieza la enfermedad y actualmente se sabe que el cuadro clínico puede transcurrir únicamente con diarrea, o llegar a estados más severos donde hay deposiciones sanguinolentas, por el compromiso del epitelio entestinal. Una tercera forma de la enfermedad se conoce con el nombre de traslocación, similar a *Salmonella* y *Yersinia*, donde la bacteria penetra la mucosa intestinal, ocasionando un daño mínimo, proliferando en la lámina propia,

comprometiendo los nódulos linfáticos mesentéricos⁽⁹⁾.

Hay dos mecanismos que explican la patogenicidad del CJ: enteroinvasividad y producción de enterotoxinas⁽²⁹⁾. También se produce una citotoxina para células renales de mamíferos, Vero y otras células, pero su papel en la patogénesis de la diarrea es desconocido^(30, 31). Esto indica que existen 2 clases de cepas, virulentas y avirulentas y que la respuesta del organismo infectado es acorde con el tipo de microorganismo que llegó a él.

Las propiedades patogénicas de las bacterias aisladas de pacientes con diarrea, frente a la inocuidad de las aisladas de controles sanos, fue puesta en evidencia cuando Klipstein⁽³²⁾ demostró, en 20 cepas de casos índices, que causaban enfermedad porque poseían tres caracteres: a) producción de enterotoxina; b) capacidad enteroinvasiva y c) producción de citotoxina. Ninguna de las bacterias aisladas de portadores asintomáticos mostró propiedades patógenas, concluyéndose que estas cepas son avirulentas y que por esto no causan sintomatología y que hay una correlación directa entre las propiedades patogénicas de las cepas infectantes con las manifestaciones clínicas del huésped.

La toxina producida por el CJ es de comportamiento lábil al calor y se ha encontrado que posee una sub-unidad B, semejante a la de la *E. coli*, la cual se une a receptores específicos de la célula, permitiendo la internalización del activador de la adenil ciclase⁽³³⁾, contribuyendo a la salida de líquido al lumen intestinal.

Esta semejanza con la toxina de la *E. coli* ha hecho pensar que una infección previa con este microorganismo podría inmunizar cruzadamente frente a infecciones por el CJ. La posibilidad existe, puesto que se han encontrado anticuerpos séricos contra la toxina del CJ, los cuales protegen de infecciones severas. Estos anticuerpos bien podrían ser producidos contra la EC, que reaccionan cruzadamente con el CJ y son además protectores⁽³⁴⁾.

En el presente estudio no se obtuvo aislamiento de *E. coli*. Este dato contrasta con otros estudios donde sí se ha aislado de pacientes con diarrea: 3.2% Karma-li⁽³⁵⁾, 5% Skirrow y Benjamín⁽¹⁷⁾, 13.4% Kapperud⁽³⁶⁾ y 17.6% Lior⁽³⁷⁾.

Los signos y síntomas predominantes encontrados en los pacientes fueron: diarrea con deposiciones mucosanguinolentas, fiebre y vómito. El 81% de los niños cursaron con fiebre siendo el primer síntoma en 65% de ellos, con un promedio de duración de tres días. Karmali y col⁽³⁸⁾ en su estudio refieren que la fiebre es usualmente el primer síntoma en el 80% de los casos, persistiendo durante 4 días, desde el inicio de la enfermedad.

La presencia de vómito y diarrea mucosanguinolenta es sintomatología importante; para Behrman y Vaughman⁽¹⁾ en el 90% de los pacientes el cuadro se caracteriza por fiebre, diarrea y deposiciones sanguinolentas, apareciendo la sangre, característicamente de 2 a 4 días después del comienzo de los síntomas; sin embargo, hay que tener en cuenta que esta clínica en general es inespecífica, ya que infecciones por otros agentes enteropatógenos pueden producir cuadros clínicos similares⁽³⁹⁾; el 45% de los casos de este estudio cursaron con deposiciones con moco y/o sangre; otros estudios⁽³⁸⁾, la muestran hasta en el 90% de los casos.

El dolor abdominal no fue signo constante en los pacientes de este estudio; sin embargo, hay que anotar que en los lactantes es difícil establecer la presencia de dolor. Varios autores^(1, 2, 38) consideran que el dolor es un síntoma importante, especialmente en adultos, con características de tipo cólico y de localización periumbilical, que puede preceder a la enfermedad o persistir hasta la normalización del cuadro.

A tres casos se les administró eritromicina 40 mg/kg/día encontrándose negativización del coprocultivo. La mayoría de las cepas son sensibles *in vitro*, a la eritromicina, aminoglucósidos, cloramfenicol, tetraciclina y furazolidona. Aunque los datos de la literatura son contradictorios y no hay acuerdo en este punto, se recomienda en general, que la enteritis severa por *Campylobacter* puede tratarse eficazmente con eritromicina, a dosis de 40-50 mg/kg/día, furazolidona 5 mg/kg/día y neomicina 50 mg/kg/día; en cursos de 7 días^(1, 40). Los casos leves, generalmente, no se tratan con antibióticos.

Todas las cepas aisladas fueron sensibles a la eritromicina, aunque existen informes de resistencia al fár-

maco. Blaser⁽⁴¹⁾ encontró porcentajes de resistencia del 8% y 1% en Suecia y Canadá, respectivamente.

SUMMARY

During the period between September 15th, 1985 and September 30th, 1986 in Cali, Valle, Colombia, 231 children with acute diarrhea were studied looking for *Campylobacter jejuni* (CJ); 137 patients were from the Children Hospital Club Noel and the remainder from the Health Center of Siloe and the University Hospital of Cali. CJ was found in 31 (13.4%) children.

137 patients from Club Noel were also studied looking for *Salmonella*, *Shigella* and enterotoxigenic *E. coli*. In 13 (9.5%) patients was found only CJ. All patients had typical symptoms and signs: fever, diarrhea and feces with blood and mucous. Three patients were treated with erythromycin. The treatment impact on it was successful in deleting the microorganisms after 72 hours. The relation boy:girl was 2:1. The most affected group compromised up to the age of 2 years, with an average of 13 months.

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean expresar sus agradecimientos a:

Directora del Centro de Salud de Siloé, por la colaboración brindada al permitir la realización de parte del estudio en ese Centro, lo mismo que a las Auxiliares de Enfermería del Programa de Rehabilitación Oral.

Jefe del Departamento de Microbiología por la asesoría estadística.

Bacterióloga de la Sección de Bacteriología por la colaboración técnica en el procesamiento de las muestras.

Secretaria de la Sección de Bacteriología por su amable colaboración mecanográfica.

Todas las demás personas que de una u otra forma colaboraron en la realización del trabajo.

BIBLIOGRAFIA

1. Behrman R, Vaughman V: *Campylobacter fetus* infections. Textbook of Pediatrics Philadelphia: W.B Saunders Company. 1969; pp. 701-702.
2. Neter E, Faden H.: *Salmonella* and enteric *E. coli* infections. En Pediatrics Rudolph A: Norwalk Appleton Century Crofts. 1982; pp: 547-548.
3. Porter IA, Reid T M S: A Milk-borne out break of *Campylobacter* infection. J Hyg. 1980; 84:415-19.
4. Carmona F.: Presencia de *Campylobacter jejuni* en aves de corral y sus manipuladores. Biomédica. 1985; 5:78-85.
5. Blaser MJ, Taylor DN, Fildeman RA.: Epidemology of *Campylobacter jejuni* infections. Epidem Rev. 1983; 5:157-176.
6. Blaser MJ, La Force FM, Wilson NA.: Reservoirs for human *Campylobacteriosis*. J Infect Dis. 1980; 141: 665-669.
7. Blaser MJ, Berkowitz ID, La Force FM y Col: *Campylobacter enteritis*: Clinical and Epidemiologic features. Ann Intern Med. 1979; 91:1790-185.
8. Blaser MJ, Hardesty HL, Power B and Wang WL.: Survival *Campylobacter fetus* subsp. *jejuni* in biological milieus. J Clin Microbiol. 1980; 11:309-313.
9. Walker RI, Caldewell MB, Lee EC, Guerry P, Trust TJ and Ruíz-Palacios GM. Pathophysiology of *Campylobacter enteritis*. Mic Rev. 1986; 50(1):81-94.
10. Robinson DA. Infective dose of *Campylobacter jejuni* in milk. Br Med J. 1981; 282:1524.
11. Steele TW, McDermott S: *Campylobacter enteritis* in South Australia. Med J Aust. 1978; 2:404-406.
12. Price ABJ, Jeukes, Sanderson PJ: Acute Diarrhoea: *Campylobacter colitis* and the role of rectal biopsy. J Clin Pathol. 1979; 32:990-997.
13. Thomas K, Chan KN and Riberiro CD: *Campylobacter jejuni/coli* meningitis in a neonate. Br Med J 1980; 280:1301-1302.
14. Darling WM, Peel RN and Skirrow MB: *Campylobacter Cholecystitis*. Lancet. 1979; i:1302.
15. Davis JS and Penfold JB: *Campylobacter* urinary tract infection. Lancet. 1979; i:1091-1092.
16. Billingham JD: *Campylobacter enteritis* in The Gambia. Trans of the Roy Soc of Trop Med and Hyg. 1981; 75:641-644.
17. Skirrow MB and Benjamin J: The Classification of "thermophilic" *Campylobacter* and their distribution in man and domestic animals. En: Newell DE, Ed: *Campylobacter: Epidemiology pathogenesis and Biochemistry*. Lancaster England MTP Press LTD. 1982; pp 40-44.
18. Vives M, Mata L, Castro B, y Col: Diarrea por *C. jejuni* y otros agentes infecciosos en niños de área rural de Puriscal, Costa Rica. Rev Biol Trop. 1984; 2:404-406.
19. Blaser MJ, and Reller LB: *Campylobacter enteritis*. N Engl J Med. 1981; 305:1444-1452.
20. Skirrow MB: *Campylobacter enteritis*: a "new" disease. Br Med J. 1977; 2:9-11
21. Blaser MJ, Glassa RI, Hug MI, et al: Isolation of *Campylobacter fetus* sub. *jejuni* from Bangladesh children. J Clin Microbiol. 1980; 12:744-747.
22. Glassa RI, Stoll BJ, Hug MI et al: Epidemiologic and clinical features of endemic *Campylobacter jejuni* infection in Bangladesh. J Infect Dis. 1983; 148:292-296.
23. Hungdhahl, MB and Doyle MP. Chemotactic behavior of *Campylobacter jejuni*, pp 143. In: Pearson AD, Skirrow MB, Lior H and Rowe B (ed) *Campylobacter* III. Public Health Laboratory Service. London 1985.
24. Naess V, Johannssen AC and Hofstad T: Adherence of *Campylobacter jejuni* to porcine brushborders, pp 111-112. In: Pearson AD, Skirrow MB, Rowe B, Davies JR and Jones DM (ed). *Campylobacter* II. Public Health Laboratory Service. London 1983.
25. Attridge SR, and Rowley D. The role of the flagellum in the adherence of *Vibrio cholerae*. J Infect Dis. 1983; 47:864-872.
26. Mc Bride H, and Newell DG. In vitro models of adhesion for *Campylobacter jejuni*, pp.110. In: Pearson AD, Skirrow MB, Davies JR and Jones DM. (Ed) *Campylobacter* II. Public Health Laboratory Service. London 1983.
27. Cinco M, Banfi E, Ruaro E, Cravatin D and Crotti, D: Evidence for L-Fucosa (6-deoxy-L-galactoyranose) mediated adherence of *Campylobacter* spp. to epithelial cells FEMS, Microbiol. 1984; Lett 21:347-351.
28. Mc Sweegan E and Walker RI. Adherence of *Campylobacter jejuni* to INT 407 intestinal cells, pp 135. In: Pearson AD, Skirrow MB, Lior H and Rowe B. (Ed) *Campylobacter* III. Public Health Laboratory Service. London 1985.
29. Georges-Courbot MC, Baya C, Beraud AM et al. Distribution and Serotypes of *Campylobacter* strains isolated from children in Central African Republic. 1986; 23:592-594.

30. Guerrant RL, Pennie RA, Barret LJ and O'Brien A: Studies of cytotoxin from *Campylobacter jejuni*, pp 150. In: Pearson AD, Skirrow MB, Lior H and Rowe B. (Ed). *Campylobacter* III Public Health Laboratory Service London, 1985.
31. Johnson WM and Lior H: Toxins produced by *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. Lancet. 1984; i:229-230.
32. Klipstein FA, Engert RF, Short H, Schenk EA: Pathogenic properties of *Campylobacter jejuni* Assay correlation with clinical manifestation. Infect Immunol. 1985; 50:43-49.
33. Klipstein FA, and Engert RF: Immunological relationship of the B subunits of *Campylobacter jejuni* and *Escherichia coli* heat-labile enterotoxins. Infect Immun. 1985; 48:629-33.
34. Ruíz-Palacios GM: Serum antibodies to heat-labile enterotoxin of *Campylobacter jejuni*. J Infect Dis. 1983; 147:213-216.
35. Karmali MA, Penner L, Fleming PC, William A, Hennessy JW: The serotype and biotype distribution of clinical isolates of *Campylobacter coli* over a three year period. J Infect Dis. 1983; 147:213-216.
36. Kapperud G, Lassen J, Lauwers S, Rosef O: Serotyping of *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli* from sporadic cases and outbreaks in Norway. J Clin Microb. 1984; 19:157-160.
37. Lior H: New extend biotyping scheme for *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli* and *Campylobacter lariidis*, J Clin Microb. 1984; 20:636-640.
38. Karmali MA and Fleming DC: *Campylobacter enteritis* in children. J Pediat. 1979; 94:527-533.
39. Plotkin GR, Gluge RM, Walman RH: Gastroenteritis: Etiology, Pathophysiology and Clinical Manifestations. Medicien. 1979; 58:95-112.
40. Nelson JD: The evolving role of erithromycin in medicine. Ped Inf Dis. 1986; 6:118-119.
41. Blaser MJ, Taylor DN, Feldman RG: Epidemiology of *Campylobacter jejuni* infections. Epidemiology Rev. 1983; 5:157-175.