

Campylobacter spp:

Un patógeno transmitido por los alimentos

El género *Campylobacter* corresponde a un grupo de bacterias consideradas como patógenos emergentes, las que son transmitidas al hombre principalmente por el consumo de alimentos o agua contaminadas, generando un importante problema de salud pública, debido a los recursos económicos involucrados y a las graves consecuencias a la salud humana. Estas bacterias están ampliamente distribuidas en la naturaleza, destacando el rol de las aves como reservorio de estos agentes.

C. jejuni, *C. coli* y *C. lari* son las especies más frecuentemente asociadas a enfermedad en humanos, sien-

do la gastroenteritis la principal manifestación. En general, la campilobacteriosis se presenta como casos aislados y no como brotes, por lo que la vía de transmisión es más difícil de determinar. Cuando la infección es causada por *C. jejuni*, el consumo de carne de pollo se considera como el principal factor de riesgo. No obstante, estudios que han utilizado técnicas de tipificación bacteriana sugieren que las especies de *Campylobacter* aislados de humanos y pollos no siempre son los mismos, concluyendo que algunos aislados que coloni-

zan a pollos no infectan a humanos (Koenrad *et al*, 1995; Manning *et al*, 2003). En cuanto a *C. coli*, la información disponible en relación a la importancia de los reservorios en su transmisión es escasa. Se ha sugerido que la epidemiología humana de *C. coli* es diferente de la de *C. jejuni*, siendo esta última más frecuentemente reportada, difiriendo incluso en su distribución en los hospederos (Miller *et al*, 2006; Gillespie *et al*, 2002). Sin embargo, el riesgo relativo de la infección en humanos asociadas a estas potenciales fuentes es aún poco clara.

Las técnicas de epidemiología molecular han contribuido al conocimiento de la epidemiología de estos patógenos, siendo posible relacionar fuentes específicas de contaminación y vías de transmisión.





Estudios realizados en diferentes países muestran diferencias en las relaciones clonales de las cepas estudiadas. Por ejemplo, en países desarrollados, los clones que afectan a humanos están relacionados con cepas de origen aviar. Sin embargo, en estos mismos estudios existe un importante grupo de clones que no están relacionados con las aves y que posiblemente provienen de otros reservorios como bovinos, cerdos, mascotas y del medioambiente (Manning *et al*, 2003). En países en desarrollo, no se dispone de muchos estudios y la epidemiología de esta enfermedad es prácticamente desconocida, siendo posible que las cepas patogénicas provengan de muy diversas fuentes.

En Chile, la información acerca de la prevalencia de esta enfermedad es aún más escasa, aunque los datos publicados sitúan a *Campylobacter* spp, como el segundo o tercer patógeno productor de diarrea en niños. Tampoco, existen estudios que relacionen clonalmente las cepas que producen la enfermedad en humanos con las posibles fuentes de contaminación. Si consideramos la naturaleza esporádica de la enfermedad en humanos, aumenta la incertidumbre en relación a la importancia relativa de diferentes fuentes de infección en humanos, dificultando la implementación de intervenciones efectivas en salud pública, las que pueden tener importantes consecuencias económicas en los sistemas intensivos de producción.

Otro aspecto importante de mencionar, es que las bases moleculares de la patogenicidad de *Campylobacter* no han sido totalmente esclarecidas. Sólo se ha determinado que algunos genes están involucrados en la adhesión de *Campylobacter*, en la producción de toxinas, o en la motilidad e invasión. Al respecto, se dispone de pocos estudios que establezcan la relación entre los genes presentes y las cepas que causan la enfermedad y los reservorios animales de las que han sido aisladas (Datta *et al*, 2003). En este sentido, en nuestro país no existe información que identifique los genes de virulencia que están presentes en las cepas patogénicas aisladas de humanos y si estos están pre-

sentes en las cepas aisladas de animales y/o en las cepas aisladas desde alimentos. La identificación de las fuentes ecológicas y potencial virulento de ellas, es importante para detectar y prevenir la diseminación de *Campylobacter* a través, por ejemplo, de los alimentos.

Características generales

Las especies de *Campylobacter* spp., se encuentran en la Clase de Epsilon proteobacteria, Orden Campilobacteriales, que incluye las Familias *Wolinella*, *Helicobacteraceae* y *Campylobacteraceae*. Esta última incluye al género *Campylobacter* spp y *Arcobacter* spp. *Campylobacter* es una bacteria gram negativa, microaerofílica, flagelada, con forma espiral (Butzler, 2004). Es una bacteria zoonótica, ampliamente distribuida en la naturaleza y que tiene como reservorios naturales diferentes mamíferos y aves, siendo estos últimos el principal reservorio (Fernández *et al*, 2007). Varias especies de *Campylobacter* han sido reconocidas como patógenas para el hombre, siendo su mecanismo de transmisión el oro-fecal a través del consumo de agua y alimentos contaminados o por el contacto con animales reservorios (Fernández *et al*, 2007, O'Leary *et al*, 2011). Dentro del grupo *Campylobacter*, hay 16 especies y seis subespecies, donde *C. jejuni* y *C. coli* son las especies más frecuentemente aisladas de pacientes humanos. La mayoría de los *Campylobacter* crecen a 37°C, pero también pueden crecer a 42°C, temperatura corporal normal en las aves, siendo *C. jejuni*, *C. coli* y *C. lari* las especies que se consideran termotolerantes. Estas especies no causan enfermedad identificable en los animales productores de alimento, por lo que animales infectados pueden ser faenados y llegar al consumidor vía cadena alimentaria, siendo una amenaza invisible.

Campilobacteriosis

Campylobacter spp. Es una de las bacterias patógenas más importantes que afectan a humanos, causando diarrea y otras enfermedades como

septicemia, meningitis o complicaciones, como artritis reactivas y el Síndrome de Guillain-Barré (GBS) (Huges y Cornblath, 2005; Leirisalo-Repo, 2005). La enfermedad se considera como una enfermedad transmitida por alimentos (ETA). Los síntomas generalmente se presentan después de un período de incubación de uno a siete días y la severidad varía desde diarrea acuosa a sanguinolenta, con fiebre y calambres abdominales. La infección es autolimitante, pero puede presentar secuelas de importancia. Se han descrito cuatro formas de presentación clínica de la enfermedad: i) Infecciones intestinales, con variadas manifestaciones, desde un estado asintomático a diarrea acuosa y/o sanguinolenta. ii) Infecciones extraintestinales: la bacteremia generalmente ocurre en pacientes inmunodeprimidos, con mala nutrición, niños menores de 3 meses de edad y pacientes con enfermedades crónicas. iii) Abortos: en el segundo trimestre de gestación o parto prematuro. iv) Episodios de campilobacteriosis seguidos de enfermedades autoinmunes como artritis o GBS (Wassenaar y Blaser, 1999).

Tratamiento de la Campilobacteriosis

La campilobacteriosis en humanos es una enfermedad autolimitante que no requiere tratamiento con antimicrobianos. Sin embargo, en algunos casos específicos, el cuadro requiere tratamiento debido a la severidad de los signos y síntomas o cuando afecta a pacientes críticos. El antimicrobiano de elección es la eritromicina, aunque el

Lisette Lapiere A.
Médico veterinario Facultad de Ciencias
Veterinarias y Pecuarias Universidad
de Chile
Doctora en Ciencias Silvoagropecuarias
y Veterinarias Universidad de
Chile llapiere@uchile.cl

ciprofloxacino también es ampliamente utilizado. Desafortunadamente, desde 1990, las cepas de *Campylobacter* spp., han incrementado su resistencia a los macrólidos y fluoroquinolonas, lo que actualmente se reconoce como un problema de salud pública en muchos países (Luangtongkum *et al*, 2009). Por esto, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) ha mostrado un gran interés en que los países miembros generen información acerca de los perfiles de susceptibilidad de las cepas aisladas de humanos y de animales.

Secuelas de la infección por *Campylobacter* spp.

Mientras que la enteritis causada por *Campylobacter* generalmente es autolimitante, aproximadamente un 1/1000 individuos infectados desarrolla GBS, desorden neurológico autoinmune grave que se manifiesta con signos que varían desde debilidad en las extremidades hasta parálisis completa e insuficiencia respiratoria. La mortalidad de esta enfermedad se encuentra entre un 2% a 3% en países industrializados, aunque la mayoría de los pacientes se recupera a los seis a doce meses. El GBS ocurriría por el mimetismo entre los lipooli-

gosacáridos, componente de la pared de *Campylobacter* y las moléculas de azúcar en los gangliosidos de los nervios. Los anticuerpos que aparecen durante la infección con *Campylobacter* pueden reaccionar con los gangliosidos de algunos individuos, conduciendo a la desmielinización de los nervios y la consecuente degeneración axonal. El motivo de por qué algunos pacientes presentan la infección aguda o la secuela tardía no está del todo dilucidado. Sin embargo, la patogénesis de GBS inducida por *Campylobacter* involucra factores de susceptibilidad y factores de virulencia bacterianos. La mayoría de los pacientes que desarrollan GBS posterior a la enteritis por *C. jejuni* tienen autoanticuerpos IgG reactivos a los gangliosidos (como GM1, GD1a y GQ1b) (Janssen *et al*, 2008).

Otras secuelas inmunomediadas de la infección por *Campylobacter* incluyen artritis reactiva y el Síndrome de Reiter, enfermedad inflamatoria de la conjuntiva o de la uretra. Se han reportado casos de uremia hemolítica asociada a *Campylobacter*. También, se han aislado cepas de *Campylobacter* de pacientes que sufren enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) como la enfermedad de Chron (Janssen *et al*, 2008).

Patogénesis y virulencia de *Campylobacter* termotolerante

Los mecanismos de virulencia que se han atribuido a *Campylobacter* son la motilidad, adherencia, la producción de citotoxinas y enterotoxinas y la invasión de la mucosa intestinal (Wassenaar y Blaser, 1999; Young, 2007). Sin embargo, cuál de estos mecanismos tiene el rol principal en la alteración de la capacidad de absorción del intestino que causa la diarrea y/o presencia de sangre y leucocitos, no está del todo claro. Por otro lado, Pope *et al* (2007), describe que las cepas que presentan el gen flaA-15, se asocian con más frecuencia a pacientes con enteritis.

Campylobacter ingresa al hospedero por la vía oral y coloniza el íleo distal y el colon. En base a los síndromes clínicos de pacientes, se postulan dos mecanismos por los cuales *Campylobacter* puede producir la enfermedad: (i) la adherencia de *Campylobacter* al intestino y la producción de toxinas que alteran la capacidad de absorción de líquidos en el intestino resultando en diarrea secretora, y (ii) la invasión y replicación de bacterias en la mucosa intestinal, acompañada de una respuesta inflamatoria lo que produce una diarrea inflamatoria sanguinolenta. Pese a lo anterior, los mecanismos de patogénesis de *Campylobacter* no han sido completamente dilucidados. La adhesión al epitelio es un punto crucial y puede estar acompañada por la invasión de células epiteliales, pero este mecanismo es dependiente de la cepa que infecte, ya que algunas cepas se adhieren a cultivos celulares sin invasión, mientras que la capacidad invasiva de otras cepas es alta (Konkel y Joens, 1989; Konkel *et al*, 1992; Everest *et al*, 1992; Oelschlaeger *et al*, 1993). Otros factores de virulencia como la resistencia a las sales biliares y a la motilidad intestinal, resultan cruciales para que *Campylobacter jejuni* colonice y cause la enfermedad. La variedad de estructuras de superficie como adhesinas y polisacáridos, y sistemas de glicosilación, que presumiblemente modifican algunas de las estructuras de superficie, también han re-

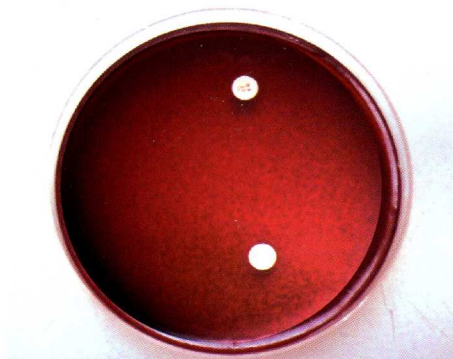


Frotis de *Campylobacter jejuni*, teñido con carbol-fucsina, visualizado a 100X en aceite de inmersión.



Colonia en placa agar sangre de *Campylobacter* spp.

Foto: gentileza doctora. Gisella González.



Análisis de Sensibilidad de cepa de *Campylobacter* a disco de Ácido Nalidíxico y Cefalotina.



Test de susceptibilidad a los antibióticos (Kirby Bauer) en *Campylobacter*. Foto: gentileza doctora. Gisella González.

sultado ser importantes en la infección (Konkel *et al*, 2001). La capacidad de *C. jejuni* para invadir y sobrevivir en células no-fagocíticas también es un importante factor de virulencia. El gen virB11, así como los genes ciaB, pldA, ceuE y cj0486, se han sugerido estar involucrados con la capacidad de invasión (Bacon *et al*, 2000; González *et al*, 1997). La virulencia de *Campylobacter* también se asocia a la producción de una citotoxina, la cual se cree está conformada por tres subunidades de masa de 30, 29 y 21 kDa, codificadas por los genes cdtA, cdtB y cdtC, respectivamente (Lara-Tejero y Galán, 2001).

En Chile, no hay información acerca de los factores de virulencia presentes en las cepas aisladas de pacientes humanos o en animales o alimentos y que podrían tener una gran importancia en la transmisión del agente patógeno.

Epidemiología de la Campilobacteriosis

La mayoría de los casos de campilobacteriosis son causados por el consumo de alimentos contaminados. La bacteria se ha aislado desde variadas fuentes como aguas profundas y de superficie, mamíferos domésticos y salvajes, insectos y aves (Brown *et al*, 2004; Fernández *et al*, 2007). Los aislados de *C. jejuni*, *C. coli* y *C. lari* dan cuenta de más del 99% de los aislados obtenidos de humanos. El consumo de alimento y agua contaminadas responde al 70% de enfermedades relacionadas con *Campylobacter* cada año. Los alimentos contaminados comprenden leche no pasteurizada, carnes, aves, moluscos, frutas y vegetales. Aún cuando este patógeno puede afectar a varios hospederos, se describe que algunos genotipos de *C. jejuni* y *C. coli* se asocian más a producir enfermedad en humanos en comparación a otros genotipos (She-

ppard *et al*, 2010; French *et al*, 2005). Sin embargo, existen diferencias en la diversidad genética entre *C. coli* y *C. jejuni*. Por ejemplo, *C. jejuni* ha mostrado importante diversidad genética y una pobre capacidad clonal, lo que significa que existe evidencia de recombinación frecuente. Por otro lado, Sheppard *et al* (2010) evidenció que en cepas aisladas de animales, medio ambiente y pacientes humanos, un solo subtipo de *C. coli* es responsable de todos los casos clínicos. Este subtipo afecta sólo animales de producción, siendo las principales fuentes aves y rumiantes.

Campylobacter jejuni y *C. coli* son conocidos como los agentes que producen diarrea con más frecuencia en países desarrollados, y en segundo y tercer lugar en países en desarrollo (OMS, 2001). En países desarrollados, los casos documentados responden al consumo o manejo de carne cruda o al consumo de carne de aves mal cocida. En países en desarrollo, la transmisión es multifactorial, siendo frecuente la transmisión a través de aves, agua o el manejo inapropiado de excrementos. La incidencia de campilobacteriosis humana ha aumentado exponencialmente en los últimos 20 años. Durante el año 2006, *C. jejuni* fue la segunda causa de gastroenteritis esporádica en los Estados Unidos de América, con una incidencia de 12,71 casos por 100.000 habitantes (Center for Disease Control and Prevention, CDC, 2007). Aún cuando *C. coli* es responsable de un menor número de casos que *C. jejuni*, el impacto de *C. coli* es importante: de un total de 2,5 millones de casos anuales de campilobacteriosis en los Estados Unidos, el 10% son causados por *C. coli*. En países desarrollados, la distribución de edad y sexo identifican 2 rangos etarios más susceptibles: (i) individuos menores de un año y (ii) entre 15 y 44 años, predominando en ambos casos los hombres (Ban-



Placas de Agar Columbia Sangre incubadas en jarra que genera condiciones de microaerofilia.

Mishu, 2001). La estimación de la incidencia de enteritis por *Campylobacter* en la población se basa en los casos confirmados corregidos por varios factores como la proporción de pacientes que acuden a consulta médica y cuántos de este número entregan muestras de heces para aislamiento de *Campylobacter* spp. De esta forma, la incidencia en la población se estima que es entre 8 y 30 veces mayor en relación a los casos confirmados. Probablemente, los humanos están expuestos a fuentes de contaminación no identificadas. Sin embargo, la exposición a carne de aves es la fuente de contaminación más estudiada y, en consecuencia, se han establecido mayores estrategias de control en la cadena de producción de aves. A pesar de aquello, las estrategias de control orientadas a disminuir la contaminación por *Campylobacter* en carne de aves ha sido exitosa sólo en parte. Estudios, que han comparado los genotipos sugieren que las aves puede ser una fuente de campilobacteriosis menos significativa de lo estimado, debiendo considerarse a otras fuentes de *Campylobacter* patógenos para humanos (Colles *et al*, 2003; Manning *et al*, 2003; Hakkinen *et al*, 2009). Aún cuando la sobrevivencia de *Campylobacter* spp., en carne bovina es baja, en los últimos años ha surgido la interrogante de una asociación indirecta entre el ganado bovino y casos de campilobacteriosis, sugiriendo que los bovinos y sus productos podrían ser una importante fuente de infección a la población (Wesley *et al*, 2000; Hakkinen *et al*, 2009; Kwan *et al*, 2008). Existen pocos estudios acerca de la participación de los cerdos en la campilobacteriosis humana, sin embargo, algunos autores consideran que los cerdos pueden ser una posible fuente de contaminación, especialmente de *C. coli*. Al respecto, Varela *et al* (2007) en Canadá, mostró que la prevalencia de *C. coli* y *C. jejuni* fue de un 99,2%, y 0,2% respectivamente. Guévermont *et al* (2004), indicó una prevalencia de un 77,6% en cerdos, con un 95% de los aislados correspondiendo a *C. coli*, sugiriendo que *C. coli* es un habitante normal de la flora intestinal. A pesar de estos antecedentes, los autores no pudieron



encontrar una relación epidemiológica entre las cepas de *Campylobacter* aisladas de cerdos y humanos.

El control de bacterias patógenas transmitidas por alimentos generalmente depende de la identificación de las vías de transmisión. Debido a que *Campylobacter* spp. es ubicuo en el ambiente, y que la mayoría de los casos son esporádicos y los brotes son escasos, la identificación de las fuentes es difícil, impidiendo la implementación de intervenciones efectivas en salud pública. Por este motivo, las investigaciones en esta área pueden determinar la contribución real de las diferentes fuentes de infección por *Campylobacter* en pacientes humanos y obtener información que ayude a la comprensión de la epidemiología de esta zoonosis, desde un punto de vista microbiológico y epidemiológico. En este sentido, la epidemiología juega un rol importante, ya que permite identificar aislados de diferentes fuentes con alta similitud genética. Así, conociendo la amplia distribución de este patógeno en la naturaleza, considerando que puede con-

taminar agua y alimentos, que tiene una alta prevalencia a nivel mundial y puede causar enfermedades graves en la población, es que deben realizarse esfuerzos para incluir esta bacteria en los programas de vigilancia tanto en pacientes humanos como en alimentos.

Aislamiento de *Campylobacter* spp en Chile

La patogénesis de cualquier enfermedad transmitida por alimentos depende de la capacidad del patógeno de sobrevivir y de ser transmitido a través del alimento a la población. En países en desarrollo, generalmente no existen programas de vigilancia para *Campylobacter* spp, por lo que la incidencia y prevalencia para este patógeno es desconocida. En Chile, *Campylobacter* spp., no está incluido en el reglamento sanitario de los alimentos (RSA), motivo por el que no hay datos oficiales que relacionen el consumo de un alimento en particular con la enfermedad. Sin embargo, tomando en cuenta datos teóricos y epidemiológicos, el consumo de carne sin una cocción completa siempre se ha considerado como un factor de riesgo. Al respecto, en nuestro país existen investigaciones que señalan alta prevalencia de especies de *Campylobacter* en productos derivados de pollos broiler. Por ejemplo, algunos datos de prevalencia de *C. jejuni* y *C. coli* en hígado de pollos fue publicado por Fernández y Pisón (1996), en que los autores indicaron un 92,9% de positividad en las muestras. En relación a las carcasas de pollos, Figueroa *et al* (2009), reportó una prevalencia de 45% (50/90) de contaminación con *Campylobacter* en carnes frescas de pollos, lo que constituye un serio riesgo para la salud pública. En otro estudio se reportó que en el 60% de las carcasas de pollos analizadas, se detectó la presencia de *Campylobacter*. Estos datos nos señalan la alta prevalencia de *Campylobacter* en los alimentos derivados de las aves.

Todos los datos, tanto nacionales como internacionales, señalan la importancia de realizar más investigación en este patógeno con el fin de poder adoptar medidas de control que minimicen el riesgo en la población.

Referencias

- Brown PE, Christensen OF, Clough HE, Diggle PJ, Hart CA, Hazel S., et al. 2004. Frequency and spatial distribution of environmental *Campylobacter* spp. *Appl Environ Microbiol.* 70: 6501-6511.
- Bacon, DJ.; Alm, RA.; Burr, DH.; Hu, L.; Kopecko, DJ.; Ewing, CP; et al 2000. Involvement of a plasmid in virulence of *Campylobacter jejuni* 81-176. *Infect Immun.* 68: 4384-4390.
- Ban Mishu, A. 2001. *Campylobacter jejuni* Infections: Update on Emerging Issues and Trends. *Clin. Infect. Dis.* 32: 1201-1206.
- Butzler, J. 2004. *Campylobacter*, from obscurity to celebrity. *Clin. Microbiol. Infect.* 10: 868-876.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2007. Preliminary FoodNet data on the incidence of Infection with pathogens transmitted commonly through food – 10 States, 2006. *Morbidity Mortality Wkly Rep.* 56: 336-339.
- Colles, FM, Jones, K, Harding, RM, Maiden MCT. 2003. Genetic diversity of *Campylobacter jejuni* isolates from farm animals and farm environment. *Appl. Environ. Microbiol.* 69: 7409-7413.
- Datta S, Niwa H, Itoh K. 2003. Prevalence of 11 pathogenic genes of *Campylobacter jejuni* by PCR in strains isolated from humans, poultry meat and broiler and bovine faeces. *J. Med. Microbiol.* 52: 345-348.
- Everest PH, Goossens H, Butzler JP, Lloyd D, Knutton S, Ketley JM, Williams PH. 1992. Differentiated Caco-2 cells as a model for enteric invasion by *Campylobacter jejuni* and *C. coli*. *J. Med. Microbiol.* 37: 319-325.
- Fernández, H.; Pison, V. 1996 Isolation of thermotolerant species of *Campylobacter* from commercial chicken livers. *Int. J. Food. Microbiol.* 29: 75-80.
- Fernández, H., Vera F., Villanueva, MP. 2007. Especies de *Arcobacter* y *Campylobacter* en aves y mamíferos del sur de Chile. *Arch. Med Vet.* 39: 163-165.
- Figueroa, G.; Troncoso, M.; López, C.; Rivas, P.; Toro, M. 2009. Occurrence and enumeration of *Campylobacter* spp. during the processing of Chilean broilers. *BMC Microbiol.* 15: 9-94.
- N. French, M. Barrigas, P. Brown, P. Ribiero, N. Williams, H. Leatherbarrow, R. et al. 2005. Spatial epidemiology and natural population structure of *Campylobacter jejuni* colonizing a farmland ecosystem. *Environ. Microbiol.* 7: 1116-1126.
- Gillespie, I. A., S. J. O'Brien, J. A. Frost, G. K. Adak, P. Horby, A. V. Swan, M. J. Painter, K. R. Neal, and *Campylobacter* Sentinel Surveillance Scheme. 2002. A case-case comparison of *Campylobacter coli* and *Campylobacter jejuni* infection: a tool for generating hypotheses. *Emerg. Infect. Dis.* 8: 937-942.
- González I, Grant KA, Richardson PT, Park SF, Collins MD. 1997. Specific identification of the enteropathogens *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* by using a PCR test based on the *ceuE* gene encoding a putative virulence determinant. *J. Clin. Microbiol.* 35: 759-763.
- Guévremont, E.; Higgins, R.; Quessy, S., 2004. Characterization of *Campylobacter* isolates recovered from clinically healthy pigs and from sporadic cases of campylobacteriosis in humans. *J. Food Prot.* 67: 228-234.
- Hakkinen M, Nakari UM, Siitonen A. 2009. Chickens and cattle as sources of sporadic domestically acquired *Campylobacter jejuni* infections in Finland. *Appl. Environ. Microbiol.* 75: 5244-5249.
- Hughes RA., Cornblath DR. 2005. Guillain-Barré syndrome. *Lancet.* 5: 366: 1653-1666.
- Janssen R, Krogfelt KA, Cawthraw SA, van Pelt W, Wagenaar JA, Owen RJ. 2008. Host-pathogen interactions in *Campylobacter* infections: the host perspective. *Clin. Microbiol. Rev.* 21: 505-518.
- Konkel, M. E., M. R. Monteville, V. Rivera-Amill, and L. A. Joens. 2001. The pathogenesis of *Campylobacter jejuni*-mediated enteritis. *Curr. Issues Intest. Microbiol.* 2: 55-71.
- Koenraad, P., R. Ayling, W. Hazeleger, and D. Newell. 1995. The speciation and subtyping of *Campylobacter* isolates from sewage plants and waste water from a connected poultry abattoir using molecular techniques. *Epidemiol. Infect.* 115: 485-494.
- Konkel ME, Joens LA. 1989 Adhesion to and invasion of HEp-2 cells by *Campylobacter* spp. *Infect. Immun.* 57: 2984-2990.
- Konkel ME, Hayes SF, Joens LA, Cieplak W Jr. 1992. Characteristics of the internalization and intracellular survival of *Campylobacter jejuni* in human epithelial cell cultures. *Microb. Pathog.* 13: 357-370.
- Kwan PS, Birtles A, Bolton FJ, French NP, Robinson SE, Newbold LS, Upton M, Fox AJ. 2008. Longitudinal study of the molecular epidemiology of *Campylobacter jejuni* in cattle on dairy farms. *Appl. Environ. Microbiol.* 74: 3626-3633.
- Lara-Tejero M, Galán JE. 2001. CdtA, CdtB, and CdtC form a tripartite complex that is required for cytolethal distending toxin activity. *Infect Immun.* 69: 4358-4365.
- Leirisalo-Repo M. 2005. Early arthritis and infection. *Curr. Opin. Rheumatol.* 17: 433-439.
- Luangtongkum T, Jeon B, Han J, Plummer P, Logue CM, Zhang Q. 2009. Antibiotic resistance in *Campylobacter*: emergence, transmission and persistence. *Future Microbiol.* 4: 189-200.
- Miller, W. G., M. D. Englen, S. Kathariou, I. V. Wesley, G. Wang, L. Pittenger-Alley, R. M. et al. 2006. Identification of host-associated alleles by multilocus sequence typing of *Campylobacter coli* strains from food animals. *Microbiology* 152: 245-255.
- Manning G, Dowson CG, Bagnall MC, Ahmed IH, West M, Newell DG. 2003. Multilocus sequence typing for comparison of veterinary and human isolates of *Campylobacter jejuni*. *Appl. Environ. Microbiol.* 69: 6370-6379.
- Oelschlaeger TA, Guerry P, Kopecko DJ. 1993. Unusual microtubule-dependent endocytosis mechanisms triggered by *Campylobacter jejuni* and *Citrobacter freundii*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 90: 6884-6888.
- O'Leary AM, Whyte P, Madden RH, Cormican M, Moore JE, Mc Namara E, et al., 2011. Pulsed field gel electrophoresis typing of human and retail foodstuff *Campylobacter* spp.: an Irish perspective. *Food Microbiol.* 28: 426-33.
- OMS Organización Mundial de la Salud. 2001. The increasing incidence of human campylobacteriosis. Report and proceedings of a WHO consultation of experts, Copenhagen, Denmark, 21-25 November 2000.
- Pope C, Wilson J, Taboada EN, Mackinnon J, Felipe Alves CA, Nash JH, Rahn K, Tannock GW. 2007. Epidemiology, relative invasive ability, molecular characterization, and competitive performance of *Campylobacter jejuni* strains in the chicken gut. *Appl. Environ. Microbiol.* 73: 7959-7966.
- Sheppard, S.; Dallas, J.; Wilson, D.; Strachan, N.; McCarthy, N.; Jolley, K.; Colles, F.; Rotariu, O.; Ogden, I.; Forbes, K.; Maiden, M. 2010. Evolution of an Agriculture-Associated Disease Causing *Campylobacter coli* Clade: Evidence from National Surveillance Data in Scotland. *PlosOne.* 5: 1-9.
- Varela NP, Friendship RM, Dewey CE. 2007. Prevalence of *Campylobacter* spp isolated from grower-finisher pigs in Ontario. *Can. Vet. J.* 48: 515-517.
- Wassenaar TM, Blaser MJ. 1999. Pathophysiology of *Campylobacter jejuni* infections of humans. *Microbes Infect.* 12: 1023-1033.
- Wesley IV, Wells SJ, Harmon KM, Green A, Schroeder-Tucker L, Glover M, Siddique I. 2000. Fecal shedding of *Campylobacter* and *Arcobacter* spp. in dairy cattle. *Appl. Environ. Microbiol.* 66: 1994-2000.
- Young, K. 2007. *Campylobacter jejuni*: Molecular biology and pathogenesis. Michigan: University of Michigan, *Nature Reviews.* 5: 665-679.