

PUNTO DE VISTA

Helicobacter enterohepáticos distintos de *Helicobacter pylori*

Beatriz Mateos Muñoz¹, Julio Pérez de la Serna¹, Antonio Ruiz de León¹, Blanca Serrano Falcón¹, Sergio Casabona Francés¹, Aurelio Velasco Cerrudo² y Enrique Rey Díaz-Rubio¹

Servicios de ¹Aparato Digestivo y ²Microbiología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

El género *Helicobacter* engloba bacterias Gram negativas que en un principio se consideraban pertenecientes al género *Campylobacter*, y desde 1989 se clasificaron en un género separado debido a características bioquímicas diferentes, con más de 24 especies identificadas y otras aún en estudio.

H. pylori es el más conocido y tiene un importante papel etiopatogénico en la patología péptica y cáncer gástrico. Otros *Helicobacter* enterohepáticos (HEH) distintos de *H. pylori* colonizan el intestino, el árbol biliar y el hígado de animales y seres humanos con potencial patógeno. Las dificultades para el correcto aislamiento de estos microorganismos limitan la descripción de su prevalencia real y de las patologías que provocan. Múltiples estudios intentan desvelar las diferentes implicaciones clínicas de los HEH. Patologías como la hepatopatía crónica, hepatitis autoinmune, hepatocarcinoma, enfermedad hepatobiliar autoinmune, litiasis biliar, colangiocarcinoma y cáncer de vesícula biliar, cáncer de páncreas, diverticulitis de Meckel, apendicitis aguda y enfermedad inflamatoria intestinal se han relacionado con diferentes especies de HEH con diferentes resultados, aunque con una mayor prevalencia que en sujetos sanos. No obstante, estos datos son insuficientes para sacar conclusiones definitivas por el momento. Por último, el papel más conocido de los HEH en la patología intestinal es la producción de cuadros diarréicos agudos y crónicos referidos inicialmente como *Campylobacter*. *H. pullorum* se ha identificado en pacientes con gastroenteritis aguda. La correcta identificación de HEH como productores de gastroenteritis infecciosa radica en su sensibilidad antibiótica, generalmente sensible a macrólidos y resistente a quinolonas.

Mateos Muñoz B, Pérez de la Serna J, Ruiz de León A, Serrano Falcón B, Casabona Francés S, Velasco Cerrudo A, Rey Díaz-Rubio E. *Helicobacter* enterohepáticos distintos de *Helicobacter pylori*. Rev Esp Enferm Dig 2013;105:477-485.

Recibido: 26-02-2013

Aceptado: 29-05-2013

Correspondencia: Beatriz Mateos Muñoz. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico San Carlos. C/ Doctor Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid
e-mail: bmateosm85@gmail.com

Palabras clave: *Helicobacter* enterohepáticos. *Helicobacter pylori*. *Helicobacter pullorum*. *Helicobacter hepaticus*. *Helicobacter bilis*. Hepatopatía crónica. Enfermedad inflamatoria intestinal. Gastroenteritis aguda.

ABSTRACT

The *Helicobacter* genus includes Gram negative bacteria which were originally considered to belong to the *Campylobacter* genus. They have been classified in a separate genus since 1989 because they have different biochemical characteristics, with more than 24 species having been identified and more still being studied.

H. pylori is the best known. It has an important etiopathogenic role in peptic ulcer disease and gastric cancer. *Enterohepatic Helicobacters* (EHH) other than *H. pylori* colonize the bowel, biliary tree and liver of animals and human beings with pathogenic potential. The difficulties existing to correctly isolate these microorganisms limit the description of their true prevalence and of the diseases they cause. Many studies have tried to discover the different clinical implications of EHH. Diseases like chronic liver disease, autoimmune hepatitis, hepatocarcinoma, autoimmune hepatobiliary disease, biliary lithiasis, cholangiocarcinoma and gallbladder cancer, Meckel's diverticulum, acute appendicitis and inflammatory bowel disease have been related with different EHH species with different results, although their prevalence is greater than in healthy subjects. However, these data are currently not sufficient to draw definitive conclusions. Finally, the best known role of EHH in bowel disease is production of acute and chronic diarrhea pictures initially referred to as *Campylobacter*. *H. pullorum* has been identified in patients with acute gastroenteritis. The correct identification of EHH as producers of infectious gastroenteritis is found in its antibiotic susceptibility. It is generally macrolide-susceptible and quinolone-resistant.

Key words: Enterohepatic *Helicobacter*. *Helicobacter pylori*. *Helicobacter pullorum*. *Helicobacter hepaticus*. *Helicobacter bilis*. Chronic liver disease. Inflammatory bowel disease. Acute gastroenteritis.

INTRODUCCIÓN

El género *Helicobacter* engloba bacilos Gram negativos flagelados curvados o helicoidales. En un principio se con-

sideraban pertenecientes al género *Campylobacter*, pero desde 1989, debido a características bioquímicas diferentes, se clasificaron en un género separado (Tabla I). Desde entonces se han identificado más de 24 especies y otras 31 están aún siendo estudiadas (1,2) (Fig. 1).

Dentro de dicho género, la especie más conocida es *H. pylori*, patógeno del tracto digestivo superior que tiene un importante papel en la enfermedad ulcerosa péptica, así como en el cáncer gástrico. Su caracterización microbiológica, la definición de técnicas diagnósticas y el planteamiento de estrategias terapéuticas específicas,

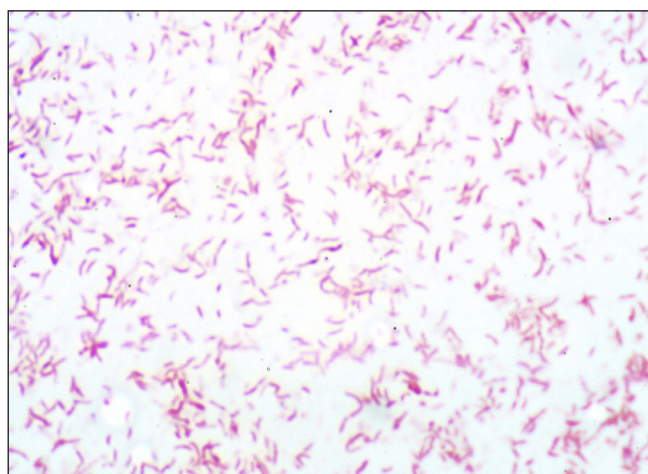


Fig. 1. Microfotografía de *Helicobacter pullorum* en muestra de heces de un paciente con gastroenteritis aguda. Tinción Gram (1000x).

ha supuesto quizás el descubrimiento más relevante en patología gástrica de los últimos tiempos (3). Sin embargo, aunque los *Helicobacter* gástricos son los más estudiados, solo ocupan un tercio de la totalidad del género. Los dos tercios restantes corresponden a los llamados *Helicobacter* enterohepáticos (HEH) (4) porque predominantemente colonizan el intestino, el árbol biliar y el hígado de animales (Tabla II) y seres humanos. Estos microorganismos son menos conocidos debido a que son difíciles de cultivar a partir de muestras de dichos tejidos y necesitan en la mayoría de los casos hibridación y secuenciación del ADN para su detección. El desarrollo de nuevas técnicas de laboratorio como el perfil de ácidos grasos, la espectrometría de masas y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ha permitido identificar estos gérmenes de forma más específica. Se trata también de bacterias Gram negativas en forma de espiral que poseen un solo flagelo polar. Podríamos hacer una clasificación de ellas en dos grupos, el primero compuesto por bacterias flageladas que tienen a su vez cilios periplasmáticos, mientras que el otro subgrupo carece de estos y son estructuralmente similares a los microorganismos del género *Campylobacter* (4). Dichas similitudes, junto con las dificultades para el aislamiento ya mencionadas, suponen importantes limitaciones para la descripción del mecanismo patogénico de estas bacterias (5). El interés clínico de los HEH surge por el creciente número de publicaciones, tanto de casos clínicos como de estudios realizados sobre la implicación de estos gérmenes en hepatitis, patología biliar y cuadros intestinales (Tabla III).

Tabla I. *Helicobacter* enterohepáticos. Características microbiológicas. Semejanzas y diferencias con género *Campylobacter* (modificada de Schauer) (4)

	Catalasa	Ureasa	Crecimiento a 42 °C	Número de flagelos	Flagelo con cubierta	Cilios periplasmáticos
Género <i>Campylobacter</i>	+	-	+	Unipolar	+	-
<i>H. hepaticus</i>	+	+	-	Bipolar	+	-
<i>H. cinaedi</i>	+	-	-	Unipolar	+	-
<i>H. fennelliae</i>	+	-	-	Bipolar	+	-
<i>H. canis</i>	-	-	+	Bipolar	+	-
<i>H. parmetensis</i>	+	-	+	Bipolar	+	-
<i>H. pullorum</i>	+	-	+	Unipolar	-	-
<i>H. candensis</i>	+	-	+	Uni/bip.	-	-
<i>H. rodentium</i>	+	-	+	Bipolar	-	-
<i>H. typhlonicus</i>	+	-	-	Bipolar	+	-
<i>H. cholecystus</i>	+	-	+	Unipolar	+	-
<i>H. mesocricetorum</i>	+	-	+	Bipolar	-	-
<i>H. muridarum</i>	+	+	-	Bipolar	+	+
<i>H. rappini</i>	-	+	+	Bipolar	+	+
<i>H. bilis</i>	+	+	+	Bipolar	+	+
<i>H. trogonum</i>	+	+	+	Bipolar	+	+

Tabla II. *Helicobacter* enterohepáticos: aislamientos en animales y cuadros relacionados en ellos

Especie	Huésped	Lugar de aislamiento	Patología
<i>H. pullorum</i> (6-8)	Pollo y gallina	Intestino e hígado	Gastroenteritis Hepatitis aguda leve
<i>H. hepaticus</i> (9-12)	Ratón	Hígado, vía y vesícula biliar	Hepatitis crónica Tiflitis. EII Tumores hepatocelulares
<i>H. bilis</i> (13-15)	Ratón y gato	Intestino e hígado	Hepatitis crónica Tiflitis Gastroenteritis
<i>H. rappini</i> (16,17)	Ovejas, perros y ratones	Hígado, estómago Abortos de oveja	Gastroenteritis Abortos por necrosis hepática
<i>H. cinaedi</i> (18)	Hámster, mono Rhesus y perros	Intestino	Gastroenteritis Bacteriemia
<i>H. fennelliae</i> (19)	Perros y macacos	Intestino	Gastroenteritis
<i>H. canis</i> (20)	Perros, gatos	Heces	Gastroenteritis
<i>H. rodentium</i> (21)	Ratón	Hígado, intestino	Colangitis aguda Tiflitis
<i>H. muridarum</i> (22)	Ratón	Intestino y estómago	Gastroenteritis Gastritis
<i>H. troglodytes</i> (23)	Ratas	Vías biliares	Hepatitis
<i>H. aurati</i> (24)	Hámsters	Intestino y estómago	Gastritis crónica Metaplasia intestinal Tiflitis

Tabla III. *Helicobacter* relacionados con diferentes patologías en humanos

Especie	Patología hepatobiliar	Patología pancreática	Patología intestinal
<i>H. pylori</i>	Hepatopatía crónica (26,27) HCC (30-40)	Tumores pancreáticos (61-66)	Divertículo de Meckel (77,78) Apendicitis aguda (79)
<i>H. hepaticus</i>	Hepatopatía crónica (27) HCC (30-40) CEP y CBP (45) Colelitiasis (48,50,52)		
<i>H. pullorum</i>	Hepatopatía por VHC (29) CEP y CBP (45) Colelitiasis (49)		Divertículo de Meckel (76) Apendicitis aguda (76) EII (81-84) Gastroenteritis aguda (74,86) Síndrome intestino irritable postinfeccioso (74)
<i>H. bilis</i>	Hepatopatía por VHC (29) HCC (30-39) CEP y CBP (45) Colelitiasis (47,48,51) Colangiocarcinoma (47,48,51) Colecistitis aguda y crónica (51)		
<i>H. ganmani</i>	Colelitiasis (51) Colangiocarcinoma (51) Colecistitis aguda y crónica (51)		
<i>H. cinaedi</i>			Proctitis y proctocolitis (75) Enteritis (4)
<i>H. rappini</i>			Diarrea crónica (75)
<i>H. fennelliae</i>			Proctitis y proctocolitis (75) Enteritis (4)

HEH Y ENFERMEDADES HEPATOBILIARES

Desde la identificación del género *Helicobacter* se han caracterizado diferentes bacterias capaces de producir enfermedades hepatobiliares en animales (6-24). *H. hepaticus*, *H. rodentium*, *H. bilis* y *H. pullorum*, entre otros, producen cuadros de hepatitis y colestasis en ratones y pequeños mamíferos (6-15,21). De esta forma, la investigación de la influencia patógena de estos microorganismos en humanos ha sido un importante punto de interés durante la última década.

La serología, el cultivo de muestras de tejido y en especial la reacción en cadena de la polimerasa específica para ARN 16s ribosómico de *Helicobacter*, son las técnicas mediante las que se han identificado *H. hepaticus*, *H. pullorum* y *H. bilis* en humanos con enfermedades hepatobiliares (25).

Hepatopatía crónica. Cirrosis hepática. Virus de la hepatitis C

La detección de ADN de *Helicobacter spp.* en el parénquima hepático ha potenciado el planteamiento de hipótesis sobre una posible relación entre la infección por HEH y la hepatopatía crónica en estadio cirrótico. Siringo y cols. (26) realizaron un estudio de casos y controles donde compararon la seroprevalencia de *H. pylori* en pacientes cirróticos frente a pacientes donantes de sangre sanos. Se obtuvo una serología positiva en el 76,5 % de los casos y en el 41,8 % de los controles ($p < 0,0005$); sin embargo, en el análisis multivariante se apreció que estos datos estaban influidos por otras variables como la edad o el sexo. Ante la posibilidad de que la serología de *H. pylori* pudiera presentar una reactividad cruzada con la IgG de otras bacterias del género, Nilsson y cols. (27) estudiaron la seroprevalencia de *H. pylori* y *H. hepaticus* en 144 pacientes con hepatopatía crónica de diferentes etiologías. En él evidencian una seroprevalencia similar de ambas especies (44 vs. 39 %), semejante también a la existente en la población general (48 vs. 46 %). Al mismo tiempo describen una reacción inmune específica contra *H. hepaticus* con una mayor concentración de anticuerpos en el 26 % de los casos, sin que este mayor título tenga relación con la patología hepática de base.

Se ha planteado también una posible relación entre los HEH y el virus de la hepatitis C (VHC). En este sentido, Ponzetto y cols. (28) determinan que la seroprevalencia de *Helicobacter spp.* en pacientes cirróticos con VHC positivo es del 77 %, mientras que esta se sitúa en el 59 % en controles sanos ($p < 0,004$). Y Lönngren y cols. (29) describen seroprevalencias de 18 % para *H. pullorum* y de 8 % para *H. bilis* en pacientes VHC positivos frente al 0 % de los sujetos sanos. La posibilidad de que la infección por HEH contribuyese a la progresión de la hepatopatía crónica por este virus ha sido analizada de forma estratificada clasifi-

cando a los sujetos del estudio en cuatro grupos: pacientes sanos, pacientes con hepatitis crónica, pacientes cirróticos y pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC). Se estudió la presencia de ADN de *Helicobacter spp.* en cada uno de los grupos. El 68 % de los pacientes con cirrosis hepática y el 90 % de los pacientes con CHC tenían ADN de este género de bacterias, frente al 4,2 % de los pacientes con hepatitis crónica o el 3,5 % de los controles, con una diferencia estadísticamente significativa respecto al análisis agrupado de los datos de los dos primeros grupos frente a los dos últimos ($p < 0,0001$) (30). Sin embargo, los resultados desgraciadamente son poco concluyentes, ya que son estudios con un número pequeño de pacientes y con potenciales factores de confusión como es la propia evolución de la hepatopatía crónica vírica, por lo que sus conclusiones han de tomarse con precaución hasta la publicación de nuevos estudios.

Hepatocarcinoma

Basada en la conocida carcinogénesis que produce *H. pylori* a nivel gástrico y motivada por la buena respuesta terapéutica del mismo, se ha planteado la posibilidad de que los HEH tengan un papel en la aparición del CHC. Existen 10 estudios de casos y controles sobre esta asociación (30-39). En todos ellos menos en uno (39) se describe una presencia de ADN de HEH en el tejido hepático de pacientes con CHC, significativamente mayor que en sujetos sanos (40). Aunque los resultados son llamativos, la heterogeneidad de las muestras y del diseño de los estudios así como la presencia de infección por virus hepatotropos impide la obtención de conclusiones definitivas. Se han postulado diferentes hipótesis sobre los mecanismos de carcinogénesis que podrían poseer los HEH, ya de forma indirecta por la producción de inflamación crónica mediante citoquinas que contribuyen al daño celular (41), o de forma directa mediante la actividad ADNasa de toxinas citolíticas que producen estos gérmenes (42). Por otro lado, cabe destacar que el hecho de poder detectar ADN de estos microorganismos pero no poder aislarlos en cultivo, crea ciertas dudas sobre la existencia de una infección real; sin embargo, los resultados que lo apuntan son motivación más que suficiente para proseguir esta línea de investigación.

Enfermedad hepatobiliar autoinmune

En biopsias hepáticas de pacientes con colangitis esclerosante primaria (CEP) y cirrosis biliar primaria (CBP) se ha detectado tanto la presencia de ADN de HEH (43) como de bacterias de este género en el interior de células de Kupffer (44). Basándose en estos resultados, Nilsson y cols. (45) realizaron un estudio de la seroprevalencia de *H. pullorum*, *H. bilis* y *H. hepaticus* en pacientes con CEP, obteniendo que para cada uno de ellos esta se situa-

ba en el 38 %, el 22 % y el 25 %, respectivamente, y que en todos los casos esta prevalencia era significativamente mayor que en controles sanos ($p < 0,05$; $p < 0,001$ y $p < 0,001$, respectivamente). Del mismo modo, tomando como casos pacientes con hepatitis autoinmune se obtuvo una seroprevalencia del 30 % para *H. pullorum*, 22 % para *H. bilis* y 12 % para *H. hepaticus*, también con significación estadística ($p < 0,001$ en todos ellos) respecto a los controles. En los casos con HEH positivo se ha observado una tendencia estadísticamente significativa a valores más elevados de fosfatasa alcalina y a un alargamiento del tiempo de actividad de la protrombina que en los sujetos sanos ($p < 0,0001$ y $p < 0,0003$), pero no en la bilirrubina total (43). El tamaño muestral de estos estudios es pequeño, por lo que los resultados no son concluyentes; sin embargo, teniendo en cuenta que las enfermedades autoinmunes vienen promovidas tanto por factores genéticos como ambientales, se propone que los HEH podrían desempeñar un importante papel en estos mecanismos a nivel hepático de alguna manera aún por dilucidar.

Enfermedad biliar

Helicobacter spp. se ha aislado a partir de muestras de bilis, tanto de sujetos con diferentes patologías como de pacientes sanos (46). En estos casos se considera la posibilidad de colonización de forma ascendente desde el duodeno a las vías biliares y a la vesícula biliar por estos microorganismos. Su supervivencia en un ambiente tan inhóspito como la bilis podría estar favorecida por las enzimas peptidasas que poseen estos gérmenes (25). El papel que pudieran tener estas bacterias en la litogénesis ha sido objeto de estudio en diferentes proyectos, en los cuales se ha analizado la presencia de *H. bilis* (47,48), *H. pullorum* (49) *H. hepaticus* (48,50) y *H. ganmani* (51) mediante diferentes técnicas (PCR, serología y cultivo entre otras) y en diferentes muestras (sangre, bilis, vesícula biliar) en pacientes con colelitiasis y en sujetos control. Los resultados, aunque muy heterogéneos, muestran en todos los casos una mayor prevalencia de litiasis en pacientes infectados por HEH. En concreto, la infección por *H. hepaticus* multiplica por tres la posibilidad de presentar colelitiasis (OR 3,13, 95 % IC 1,20-8,19) (52).

Al mismo tiempo se ha observado que, a mayor acidez de la bilis, mayor supervivencia de estas especies, por lo que cuadros como la colecistitis y la patología obstructiva biliar, en los que el pH biliar disminuye, favorecerían el sobrecrecimiento secundario de estas bacterias y colaboraría en la infección del sistema biliar (25). En este sentido se han realizado diversos estudios que tratan de conocer el papel de los HEH en la colecistitis aguda y crónica (15,51,53-56). Los resultados obtenidos son muy heterogéneos, con una prevalencia de HEH en piezas de colecistectomía por estas patologías del 39 % en Chile (15), mientras que en Alemania es del 2 % (51). Estas discrepancias podrían tener su

base en diferencias geográficas con distintas prevalencias de HEH, aunque también hay que remarcar las diferencias en los métodos diagnósticos utilizados y en la heterogeneidad del diseño de los estudios.

Existe también una hipótesis que relaciona a los HEH con el colangiocarcinoma y el cáncer de vesícula biliar. De esta forma, estudios ya previamente mencionados (47,48,51,53,54) y otros (57-60), valoraron la presencia de ADN de *Helicobacter* mediante PCR en muestras de colecistectomía. Los resultados, al igual que en el punto anterior, resultaron muy diversos por lo que no es posible extraer conclusiones definitivas.

HEH Y PATOLOGÍA PANCREÁTICA

En los últimos años han surgido diferentes hipótesis sobre la participación de bacterias del género *Helicobacter* en la patología pancreática. Las más importantes recogen su posible papel oncogénico en el cáncer de páncreas. Existen varios estudios de seroprevalencia de *H. pylori* en pacientes con tumores pancreáticos (61-66) que demuestran una relación significativa con un OR de 1,379 (IC 95 % 1,083-1,796) respecto a los controles. Sin embargo, existen únicamente dos proyectos que estudian esta relación mediante técnicas moleculares (67,68): Jenawski y cols. (67) analizaron la presencia de ADN de *Helicobacter spp.* tanto en jugo como en tejido pancreático de pacientes con adenocarcinoma de páncreas sin obtener ningún resultado positivo; por otra parte, Nilsson y cols. (68), también mediante PCR, demostraron la existencia de ADN de estos microorganismos en muestras de tejido: en el 75 % de los casos de tumores exocrinos, en el 57 % de los neuroendocrinos y en el 60 % de las muestras obtenidas de pacientes con síndrome de neoplasia múltiple. Se han postulado diferentes mecanismos oncogénicos por los que *Helicobacter* pudiera producir cáncer pancreático sin que ninguno de ellos se haya demostrado molecularmente (69). Cabe señalar también que, al igual que en el caso de la patología hepatobiliar, el género *Helicobacter* se ha relacionado con diferentes patologías autoinmunes. La pancreatitis autoinmune es una entidad que se ha vinculado a estas bacterias sin que existan estudios con resultados que lo avalen (68), aunque sí diferentes hipótesis patogénicas que recogen principalmente mecanismos de reactividad cruzada (70).

HEH Y PATOLOGÍA INTESTINAL

Se han aislado múltiples especies del género *Helicobacter* en el tracto gastrointestinal, tanto de animales asintomáticos como de aquellos con cuadros de gastritis o enteritis. Así, *H. pullorum*, *H. cinaedi*, *H. canis*, *H. bilis* y *H. muridarum* han sido descritos como responsables de este tipo de patología en aves de corral y animales domésticos (4). En humanos, estos microorganismos se han detectado

mediante PCR en heces de pacientes con gastroenteritis aguda (8,71-75) y se han relacionado con casos de divertículo de Meckel (76-78), apendicitis aguda (79) y con la enfermedad inflamatoria intestinal (80-85).

Divertículo de Meckel

Basándose en que en los divertículos de Meckel no es infrecuente encontrar mucosa ectópica gástrica, Bemelman y cols. (77) y Tuzum y cols. (78), estudiaron la posibilidad de que dicha mucosa estuviera infectada por *H. pylori* y este colaborara en las manifestaciones clínicas del divertículo. Estos autores investigaron la presencia de dicho microorganismo mediante microscopía y PCR de piezas quirúrgicas, respectivamente, sin que los resultados fueran muy alentadores. Bemelman y cols. (77) obtuvo 1 caso de 18 divertículos con mucosa ectópica gástrica positivo para *H. pylori* y Tuzum y cols. (78) ninguno de 12 casos. En 2011, Karagin y cols. publicaron un estudio sobre la presencia de HEH en pacientes con divertículo de Meckel (76). Encontraron ADN de *H. pullorum* mediante PCR en un 3% de los casos; sin embargo, no pudieron demostrar la presencia del germen mediante inmunohistoquímica.

Apendicitis aguda

Se ha discutido también el papel de bacterias del género *Helicobacter* en los cuadros de apendicitis aguda. Existen pocos estudios publicados al respecto. Entre ellos, Paredes y cols. (79) llevaron a cabo un estudio de casos y controles analizando la presencia de antígeno de *H. pylori* en heces y el cultivo de piezas de apendicectomía. En él observaron un 35 % de enfermos con antígeno positivo en heces, de los cuales el 71,4 % de los cultivos también fue positivo; no obstante, sin significación estadística respecto a los controles. Karagin y cols. (76) analizaron mediante PCR la presencia de otros HEH en piezas de apendicectomía sin que ninguno de los casos fuera positivo.

Enfermedad inflamatoria intestinal

La colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn han sido dos entidades que se han tratado de relacionar con HEH. El hecho de que en la patogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) participen factores genéticos y ambientales, entre ellos los microbiológicos, hizo postular la posible influencia de estos microorganismos en el desarrollo de la misma. En el laboratorio se había demostrado que bacterias del género *Helicobacter* producían EII en ratones inmunodeprimidos (85), por lo que se estudió también su presencia en pacientes humanos afectados de EII. Los resultados de los estudios sobre esta relación son heterogéneos. Así, en los estudios más precoces sobre el tema, no se logró detectar

ADN de ningún HEH en muestras de mucosa colónica (80). Sin embargo, estudios más recientes han encontrado una relación estadísticamente significativa entre los HEH y la EII (83,84). Laharie y cols. (81) analizaron mediante PCR la presencia de ADN de estas bacterias en un total de 44 muestras obtenidas por colonoscopia de pacientes con enfermedad de Crohn y de controles sanos, definiendo una prevalencia del 12 % en los casos respecto a un 4 % de los controles. En pacientes con colitis ulcerosa, Thomson y cols. (82) hallaron, en un estudio de similar diseño, una prevalencia del 61 % en enfermos respecto al 10 % en controles sanos. Sin embargo, cabe señalar que estos resultados han de tomarse con precaución debido al pequeño tamaño muestral de los estudios publicados y, en especial, a la dificultad que existe para conseguir muestras homogéneas de pacientes.

Gastroenteritis aguda infecciosa

Por último, quizás el papel más conocido de HEH en patología intestinal es la producción de cuadros diarreicos agudos y crónicos. Hasta hace unos años, las enteritis provocadas por estos microorganismos se englobaban dentro de las ocasionadas por el género *Campylobacter* debido a sus semejanzas microscópicas (86). Sin embargo, el desarrollo de nuevas técnicas de laboratorio como el perfil de ácidos grasos (87), la espectrometría de masas y la PCR (8), ha permitido identificar los gérmenes de forma más específica. A medida que estas técnicas se vayan generalizando se conocerá más sobre la prevalencia real de estas bacterias en la población (8). Los HEH han sido aislados en el tracto digestivo de aves de corral y de animales domésticos (88,89) y *H. pullorum* fue designado como una especie separada, sobre la base de la secuenciación del gen 16S ARNr (7). *H. pullorum* se ha aislado en muestras de ciegos de pollos de engorde con infección subclínica, en el hígado y en el contenido intestinal de gallinas ponedoras con hepatitis víbriónica así como en seres humanos con gastroenteritis (7,8). Además, en un paciente con diarrea, se apreció elevación de las enzimas hepáticas y hepatomegalia (73). Se ha demostrado *in vitro* que *H. pullorum* sobrevive más de 36 h en el agua (90); por tanto, aunque la cadena epidemiológica no está claramente definida (72) parece que existe una base para considerar la vía de transmisión por alimentos de las gastroenteritis por *H. pullorum* como ocurre con las especies de *Campylobacter* (4). Generalmente producen cuadros de diarrea acuosa con rectorragia en la que se cree que podría estar implicada una toxina citotóxica que se ha aislado en determinados casos de diarrea por *H. pullorum*, aunque no en otros HEH (86). En nuestro centro, que viene investigando sistemáticamente *Helicobacter pullorum* desde abril de 2010, se han identificado 9 casos que afectaron a pacientes de un amplio espectro de edad (74). El cuadro clínico de diarrea acuosa se acompañó de rectorragia en un 33 % de los casos, dolor abdominal en 55 % y pérdida

de peso en 44 %. En la evolución, el 55 % de los pacientes refiere un ritmo intestinal alternante y existencia de épocas de dolor abdominal. La sensibilidad antimicrobiana de las cepas fue bastante uniforme, con todas sensibles a macrólidos (eritromicina y azitromicina) y a amoxicilina/clavulánico, mientras que un 80 % fueron resistentes a quinolonas (ciprofloxacino y levofloxacino).

Se han descrito 2 casos de diarrea crónica aparentemente causados por *H. rappini* (75), uno de ellos asociado a fiebre y cefalea, con antecedentes de contacto con animales domésticos infectados y otro sin fiebre ni contacto conocido con animales. Ambos respondieron eficazmente a eritromicina. Otras especies de *Helicobacter* como *H. cinaedi* (del latín “de un homosexual”) o *H. fennelliae* se aislaron de muestras rectales de varones homosexuales y también en individuos asintomáticos e individuos con proctitis, proctocolitis y enteritis. Aunque *H. cinaedi* se ha descrito como causa de diarrea aguda en sujetos por lo demás sanos, en pacientes con inmunodeficiencia es más frecuente que causen bacteriemia (4).

Cabe destacar que quizás la mayor relevancia de la correcta identificación de HEH como productores de gastroenteritis infecciosa radica en su sensibilidad antibiótica de estos microorganismos, ya que generalmente presentan resistencia a las quinolonas (85 % para ciprofloxacino, 75 % para levofloxacino) y tienen un comportamiento bimodal respecto a las tetraciclinas (resistencias en el 76 % de los casos) y macrólidos (sensibles en el 85 %) (91). Asimismo, como se ha referido, debe ser investigado en casos de diarrea crónica y, en nuestra opinión, en pacientes con diarrea y clínica compatible con síndrome de intestino irritable de posible etiología postinfecciosa (74).

BIBLIOGRAFÍA

1. Fox JG. The non-H pylori helicobacters: Their expanding role in gastrointestinal and systemic diseases. *Gut* 2002;50:273-83.
2. Hua JS, Zheng PY, Bow H. Species differentiation and identification in the genus of *Helicobacter*. *World J Gastroenterol* 1999;5:7-9.
3. Bohr U, Franceschi F, Roccarina D, Gasbarrini A. Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection-Other *Helicobacters*. *Helicobacter* 2007;12:45-53.
4. Schauer DB. Enterohepatic *Helicobacter* Species. In: Mobley HLT, Mendz GL, Hazell SL, editors. *Helicobacter pylori: Physiology and Genetics*. Washington (DC): ASM Press; 2001. Chapter 43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2448/>.
5. Solnick E, Schauer DB. Emergence of diverse *Helicobacter* species. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:70-88.
6. Atabay HI, Corry JE, On SL. Identification of unusual *Campylobacter*-like isolates from poultry products as *Helicobacter pullorum*. *J Appl Microbiol* 1998;84:1017-24.
7. Stanley J, Linton D, Burnens AP, Dewhirst FE, On SL, Porter A, et al. *Helicobacter pullorum* sp. nov.—genotype and phenotype of a new species isolated from poultry and from human patients with gastroenteritis. *Microbiology* 1994;140:3441-9.
8. Steinbrueckner B, Haerter G, Pelz K, Weiner S, Rump JA, Deissler W, et al. Isolation of *Helicobacter pullorum* from patients with enteritis. *Scand J Infect Dis* 1997;29:315-8.
9. Fox JG, Yan L, Shames B, Campbell J, Murphy JC, Li X. Persistent hepatitis and enterocolitis in germ-free mice infected with *Helicobacter hepaticus*. *Infect Immun* 1996;64:3673-81.
10. Ward JM, Anver MR, Haines DC, Benveniste RE. Chronic active hepatitis in mice caused by *Helicobacter hepaticus*. *Am J Pathol* 1994;145:959-68.
11. Dieleman LA, Arends A, Tonkonogy SL, Goerres MS, Craft DW, Grenther W, et al. *Helicobacter hepaticus* does not induce or potentiate colitis in interleukin-10-deficient mice. *Infect Immun* 2000;68:5107-13.
12. Sellon RK, Tonkonogy S, Schultz M, Dieleman LA, Grenther W, Balish E, et al. Resident enteric bacteria are necessary for development of spontaneous colitis and immune system activation in interleukin-10-deficient mice. *Infect Immun* 1998;66:5224-31.
13. Fox JG, Yan LL, Dewhirst FE, Paster BJ, Shames B, Murphy JC, et al. *Helicobacter bilis* sp. nov., a novel *Helicobacter* species isolated from bile, livers, and intestines of aged, inbred mice. *J Clin Microbiol* 1995;33:445-54.
14. Shomer NH, Dangler CA, Marini RP, Fox JG. *Helicobacter bilis*/*Helicobacter rodentium* co-infection associated with diarrhea in a colony of scid mice. *Lab Anim Sci* 1998;48:455-9.
15. Fox JG, Dewhirst FE, Shen Z, Feng Y, Taylor NS, Paster BJ, et al. Hepatic *Helicobacter* species identified in bile and gallbladder tissue from Chileans with chronic cholecystitis. *Gastroenterology* 1998;114:755-63.
16. Crawshaw TR, Fuller HE. *Flexispira rappini* suspected in ovine abortion. *Vet Rec* 1994;134:507.
17. Eaton KA, Dewhirst FE, Paster BJ, Tzellas N, Coleman BE, Paola J, et al. Prevalence and varieties of *Helicobacter* species in dogs from random sources and pet dogs: Animal and public health implications. *J Clin Microbiol* 1996;34:3165-70.
18. Kiehlbauch JA, Brenner DJ, Cameron DN, Steigerwalt AG, Makowski JM, Baker CN, et al. Genotypic and phenotypic characterization of *Helicobacter cinaedi* and *Helicobacter fennelliae* strains isolated from humans and animals. *J Clin Microbiol* 1995;33:2940-47.
19. Totten PA, Fennell CL, Tenover FC, Wezenberg JM, Perine PL, Stamm WE, et al. *Campylobacter cinaedi* (sp. nov.) and *Campylobacter fennelliae* (sp. nov.): Two new *Campylobacter* species associated with enteric disease in homosexual men. *J Infect Dis* 1985;151:131-9.
20. Chien CC, Taylor NS, Ge Z, Schauer DB, Young VB, Fox JG. Identification of *cdtB* homologues and cytolethal distending toxin activity in enterohepatic *Helicobacter* spp. *J Med Microbiol* 2000;49:525-34.
21. Shen Z, Fox JG, Dewhirst FE, Paster BJ, Foltz CJ, Yan L, et al. *Helicobacter rodentium* sp. nov., a urease-negative *Helicobacter* species isolated from laboratory mice. *Int J Syst Bacteriol* 1997;47:627-34.
22. Phillips MW, Lee A. Isolation and characterization of a spiral bacterium from the crypts of rodent gastrointestinal tracts. *Appl. Environ. Microbiol* 1983;45:675-83.
23. Foster JR. Bacterial infection of the common bile duct in chronic fascioliasis in the rat. *J Comp Med* 1984;94:175-81.
24. Patterson MM, Schrenzel MD, Feng Y, Xu S, Dewhirst FE, Paster BJ, et al. *Helicobacter aurati* sp. nov., a urease-positive *Helicobacter* species cultured from gastrointestinal tissues of Syrian hamsters. *J Clin Microbiol* 2000;38:3722-8.
25. Leong RW, Sung J. Review article: *Helicobacter* species and hepatobiliary diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1017-45.
26. Siringo S, Vaira D, Menegatti M, Fiscaglia F, Soccorsa S, Gaetani M, et al. High prevalence of *Helicobacter pylori* in liver cirrhosis: Relationship with clinical and endoscopic features and the risk of peptic ulcer. *Dig Dis Sci* 1997;42:2024-30.
27. Nilsson I, Lindgren S, Eriksson S, Wadström T. Serum antibodies to *Helicobacter hepaticus* and *Helicobacter pylori* in patients with chronic liver disease. *Gut* 2000;46:410-4.
28. Ponzetto A, Pellicano R, Leone N, Cutufia M, Turrini F, Grigioni WF, et al. *Helicobacter* infection and cirrhosis in hepatitis C virus carriage: Is it an innocent bystander or a troublemarker? *Med Hypotheses* 2000;54:275-7.
29. Lönngren V, Nilsson I, Verbaan H, Wadström T, Ljungh A. High levels of serum antibodies to cell surface proteins of *Helicobacter pullorum* and *Helicobacter pylori* in hepatitis C virus-infected patients. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:505-6.
30. Rocha M, Avenaud P, Ménard A, Le Bail B, Balabaud C, Bioulac-Sage P, et al. Association of *Helicobacter* species with hepatitis C cirrhosis with or without hepatocellular carcinoma. *Gut* 2005;54:396-401.

31. Pellicano R, Mazzaferro V, Grigioni WF, Cutufia MA, Fagoonee S, Silengo L, et al. Helicobacter species sequences in liver samples from patients with and without hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004;10:598-601.
32. Ito K, Nakamura M, Toda G, Negishi M, Torii A, Ohno T. Potential role of Helicobacter pylori in hepatocarcinogenesis. *Int J Mol Med* 2004;13:221-7.
33. Dore MP, Realdi G, Mura D, Graham DY, Sepulveda AR. Helicobacter infection in patients with HCV-related chronic hepatitis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 2002;47:1638-43.
34. Avenaud P, Marais A, Monteiro L, Le Bail B, Bioulac P, Balabaud C, et al. Detection of Helicobacter species in the liver of patients with and without primary liver carcinoma. *Cancer* 2000;89:1431-9.
35. Nilsson HO, Mulchandani R, Tranberg KG, Stenram U, Wadstrom T. Helicobacter species identified in liver from patients with cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2001;120:323-4.
36. Zhang SQ, Bao Y, Zu MH. The correlation between Helicobacter infection and hepatocellular carcinoma. *Zhongguo Zhongliu Linchuang* 2004;31:761-4.
37. Huang Y, Fan XG, Zhou JH. Immunohistochemistry of Helicobacter pylori in primary liver carcinoma tissues. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2004;29:15-7.
38. Li N, Zhang SH, Xuan SY, Qiang X. Study on Helicobacter infection in liver tissue from hepatocellular carcinoma. *Zhonghua Liusingbingxue* 2006;27:894-6.
39. Coppola N, De Stefano G, Marrocco C, Scarano F, Scolastico C, Tarantino L, et al. Helicobacter spp. and liver diseases. *Infez Med* 2003;11:201-7.
40. Pellicano R, Méard A, Rizzetto M, Mégraud F. Helicobacter species and liver diseases: Association or causation? *Lancet Infect Dis* 2008;8:254-60.
41. Ballwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: Back to Virchow? *Lancet* 2001;357:539-45.
42. Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, Anania FA, Schaeffer M, Galai N, et al. The natural history of hepatitis C virus infection. Host, viral and environmental factors. *JAMA* 2000;284:450-6.
43. Nilsson H, Taneera J, Castedal M, Glatz E, Olsson R, Wadström T. Identification of Helicobacter pylori and other Helicobacter species by PCR, hybridization, and partial DNA sequencing in human liver samples from patients with primary sclerosing cholangitis or primary biliary cirrhosis. *J Clin Microbiol* 2000;38:410-4.
44. Wadström T, Ljungh A, Willen R. Primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis are of infectious origin! *Gut* 2001;49:454.
45. Nilsson I, Kornilovska I, Lindgren S, Ljungh A, Wadström T. Increased prevalence of seropositivity for non-gastric Helicobacter species in patients with autoimmune liver disease. *J Med Microbiol* 2003;52:949-53.
46. Hamada T, Yokota K, Ayada K, Hirai K, Kamada T, Haruma K, et al. Detection of Helicobacter hepaticus in Human bile samples of patients with biliary disease. *Helicobacter* 2009;14:545-51.
47. Matsukura N, Yokomuro S, Yamada S, Tajiri T, Sundo T, Chayama K, et al. Association between Helicobacter bilis in bile and biliary tract malignancies: H. bilis in bile from Japanese and Thai patients with benign and malignant diseases in the biliary tract. *Jpn J Cancer Res* 2002;93:842-7.
48. Kobayashi T, Harada K, Miwa K, Nakanuma Y. Helicobacter genus DNA fragments are commonly detectable in bile from patients with extrahepatic biliary diseases and associated with their pathogenesis. *Dig Dis Sci* 2005;39:862-7.
49. Karagin PH, Stenram U, Wadström T, Ljungh A. Helicobacter species and common gut bacterial DNA in gallbladder with cholecystitis. *World J Gastroenterol* 2010;16:4817-22.
50. Shimoyama T, Takahashi R, Abe D, Mizuki I, Endo T, Fukuda S. Serological analysis of Helicobacter hepaticus infection in patients with biliary and pancreatic diseases. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25(Supl. 1):886-9.
51. Bohr UR, Kuester D, Meyer F, Wex T, Stillert M, Csepregi A, et al. Low prevalence of Helicobacteraceae in gall-stone disease and gall-bladder carcinoma in German population. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:525-31.
52. Zhou Di, Zhang Y, Gong W, Mohamed SO, Ogbomo H, Wang X, et al. Are Helicobacter Pylori and other species infection associated with human biliary lithiasis? A meta-analysis. *PLoS ONE* 6(11): e27390. Doi:10.1371/journal.pone.0027390.
53. Murata H, Tsuji S, Tsuji M, Fu Hy, Tanimura H, Tsujimoto M, et al. Helicobacter bilis infection in biliary tract cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20 Supl. 1:90-4.
54. Fukuda K, Kuroki T, Tajima Y, Tsuneoka N, Kitajima T, Matsuzaki S, et al. Comparative analysis of Helicobacter DNAs and biliary pathology in patients with and without hepatobiliary cancer. *Carcinogenesis* 2002;23:1927-31.
55. Chen DF, Hu I, Yi P, Liu WW, Fang DC, Cao H. Helicobacter pylori exist in the gallbladder mucosa of patients with chronic cholecystitis. *World J Gastroenterol* 2007;13:1608-11.
56. Apostolov E, Al-Soud WA, Nilsson I, Kornikowska I, Usenko V, Lyzogubov V, et al. Helicobacter pylori and other Helicobacter species in gallbladder and liver of patients with chronic cholecystitis is detected by immunological and molecular methods. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:96-102.
57. Roe IH, Kim JT, Lee HS, Lee JH. Detection of Helicobacter DNA in bile from bile duct diseases. *J Korean Med Sci* 1999;14:182-6.
58. Bulajic M, Maisonneuve P, Schneider-Brachert W, Muller P, Reisch U, Stimec B, et al. Helicobacter pylori and the risk of benign and malignant biliary tract disease. *Cancer* 2002;95:1946-53.
59. Fallone CA, Tran S, Semret M, Discepolo F, Behr M, et al. Helicobacter DNA in bile correlation with hepato-biliary diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;132:453-8.
60. Pradhan SB, Dali S. Relation between gallbladder neoplasm and Helicobacter hepaticus infection. *Kathmandu Univ Med J* 2004;2:331-5.
61. Raderer M, Wrba F, Kornek G, Maca T, Koller DY, Weinlaender G, et al. Association between Helicobacter pylori infection and pancreatic cancer. *Oncology* 1998;55:16-9.
62. Stolzenberg-Salomon RZ, Blaser MJ, Limburg PJ, Perez-Perez G, Taylor PR, Virtamo J et al. Helicobacter pylori seropositivity as a risk factor for pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:937-41.
63. Lindkvist B, Johansen D, Borgström A, Manjer J. A prospective study of Helicobacter pylori in relation to the risk for pancreatic cancer. *BMC Cancer* 2008;8:321.
64. De Martel C, Losa AE, Friedman GD, Vogelstein JH, Orentreich N, Stolzenberg-Salomon RZ, et al. Helicobacter pylori infection and development of pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:1188-94.
65. Risch HA, Yu H, Lu L, Kidd MS. ABO blood group. Helicobacter pylori seropositivity and risk of pancreatic cancer. A case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:502-5.
66. Wadstrom T, Fryzek JP, Demirjan S, Choi JW, Garabrant DH, Nyren O, et al. Antibodies to Helicobacter bilis in patients with pancreatic carcinoma. *Helicobacter* 2004;9:538.
67. Jesnowski R, Isakson B, Möhrcke C, Berstch C, Bulajic M, Schneider-Brachert W, et al. H. pylori in autoimmune pancreatitis and pancreatic carcinoma. *Pancreatol* 2010;10:462-6.
68. Nilsson HO, Stenram U, Ihse I, Wadström T. Helicobacter species ribosomal DNA in pancreas, stomach and duodenum of pancreatic cancer patients. *World J Gastroenterol* 2006;12:3038-43.
69. Trikudanathan G, Philip A, Dasany CA, Baker W. Association between Helicobacter pylori infection and pancreatic cancer. A cumulative Meta-analysis. *JOP* 2011;12:26-31.
70. Kountouras J, Zavos C, Chatzopoulos D. Autoimmune pancreatitis, Helicobacter pylori infection and apoptosis: A proposed relationship. *Pancreas* 2005;30:192-3.
71. Bascuñana P, Padrones I, Picazo JJ, Velasco A. Diarrea asociada a Helicobacter pullorum en un niño. *Rev Esp Quimioter* 2011;24:50-1.
72. Ceelen L, Decostere A, Verschraegen G, Ducatelle R, Haesebrouck F. Prevalence of Helicobacter pullorum among patients with gastrointestinal disease and clinically healthy persons. *J Clin Microbiology* 2005;43:2984-6.
73. Burnens AP, Stanley J, Morgenstern R, Nicolet J. Gastroenteritis associated with Helicobacter pullorum. *Lancet* 1994;344:1569-70.
74. Mateos-Muñoz B, Pérez de la Serna J, Ruiz de León A, Serrano Falcón B, Casabona Francés S, Roales Gómez V, et al. Gastroenteritis infecciosa por Helicobacter pullorum. *Rev Esp Enferm Dig* 2012;104(Supl. I):84.

75. Romero S, Archer JR, Hamacher ME, Bologna SM, Schell RF. Case report of an unclassified microaerophilic bacterium associated with gastroenteritis. *J Clin Microbiol* 1988;26:142-3.
76. Karagin PH, Stenram U, Wadström T, Ljungh A. Helicobacter species and gut bacterial in Meckel's diverticulum and the appendix. *World J Gastroenterol* 2011;17:4104-8.
77. Bemelman WA, Bosma A, Wiersman PH, Rauws EAJ, Brummelkamp WH. Role of Helicobacter pylori in the pathogenesis of complications of Meckel's diverticula. *Eur J Surg* 1993;159:171-5.
78. Tuzun A, Polat Z, Kilciler G, Turan I, Kilic A, Ozcan A, et al. Evaluation for Helicobacter pylori in Meckel's diverticulum by using real-time PCR. *Dig Dis Sci* 2010;55:1969-74.
79. Paredes RM, Muñoz B, Velasco M, González M, Rodríguez J, Martínez M, et al. Implicación del Helicobacter pylori en la etiopatogenia de la apendicitis aguda. Estudios preliminares. *Cir Pediatric* 2007;70:156-8.
80. Bell SJ, Chisholm A, Owen J, Borriello P, Kamm A. Evaluation of Helicobacter species in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;18:481-6.
81. Laharie D, Asencio C, Asselineau J, Bulois P, Bourreile A, Moreau J, et al. Association between entero-hepatic Helicobacter species and Crohn's disease: A prospective cross-sectional study. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:283-93.
82. Thomson JM, Hansen R, Berry S, Hope ME, Murray GI, Mukhopadhyay I, et al. Enterohepatic Helicobacter in ulcerative colitis: Potential pathogenic entities? *PLoS One* 6: e17184. Doi:10.1371/journal.pone.0017184.
83. Bohr UR, Glasbrenner B, Primus A, Zagoura A, Wex T, Malfertheiner P. Identification of enterohepatic Helicobacter species in patients suffering from inflammatory bowel disease. *J Clin Microbiol* 2004;42:2766-8.
84. Gonçalves A, Pimenta M, Rocha G, Camargos AM, Santos A, Dani R, et al. Helicobacter species in the intestinal mucosa of patients with Ulcerative colitis. *J Clin Microbiol* 2004;42:384-6.
85. Burich A, Hershberg R, Waggle K, Zeng W, Brabb T, Westrich G, et al. Helicobacter induced inflammatory bowel disease in IL-10 and T-cell-deficient mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;281:764-78.
86. Young V B, Chien CC, Knox KA, Taylor NS, Schauer DB, Fox JG. Cytolethal distending toxin in avian in human isolates of Helicobacter pullorum. *J Infect Dis* 2000;182:620-3.
87. Wadström T, Hau J, Nilsson I, Ljungh A. Immunoblot analysis as an alternative method to diagnose enterohepatic Helicobacter infections. *Helicobacter* 2009;14:172-5.
88. Zanon RG, Rossi M, Giacomucci D, Sanguinetti V, Manfreda G. Occurrence and antibiotic susceptibility of Helicobacter pullorum from broiler chickens and commercial laying hens in Italy. *Int J Food Microbiol* 2007;116:168-73.
89. Atabay HI, Corry JE, On SL. Identification of unusual Campylobacter-like isolates from poultry products as Helicobacter pullorum. *J Appl Microbiol* 1998;84:1017-24.
90. Azevedo NF, Almeida C, Fernandes I, Cerqueira L, Dias S, Keevil CW et al. Survival of gastric and enterohepatic Helicobacter spp. in water: Implications for transmission. *Appl Environ Microbiol* 2008;74:1805-11.
91. Bascuñana P, Peña I, Picazo JJ, Velasco AC. Sensibilidad antimicrobiana de cepas hipuratos-negativas de Campylobacter spp. y de Helicobacter pullorum aisladas de enfermos con diarrea. *Rev Esp Quimioter* 2011;24:213-6.