

CARACTERIZACION DE CAMPYLOBACTER, HELICOBACTER Y BACTERIAS CURVADAS ASOCIADAS CON GASTRITIS Y ULCERAS PEPTICAS

Francisco Hernández*

Key words: *Campylobacter*; *Helicobacter* spp.;
Spiral-shaped bacteria; gastritis; peptic ulcer.

Por lo tanto, podrían darse las infecciones
cruzadas entre humanos y otros animales. (Rev.
Cost. Cienc. Méd. 1990; 11(3,4): -).

RESUMEN

El género *Campylobacter* fue enmendado por Vandamme et al. 1991 y se propuso el nuevo género *Arcobacter*. Además, se revisó la taxonomía de *Helicobacter*. Al menos seis especies de este último género han sido descritas: *H. pylori*, en humanos y monos, *H. mustelae* en hurones, *H. felis* en gatos y perros y *H. nemestrinae* a partir de un mono (*Macaca nemestrina*), *H. cinaedi* y *H. fennelliae* (anteriormente *C. cinaedi* y *C. fennelliae*). Con excepción de las últimas dos especies, relacionadas con proctitis en hombres homosexuales, este agente induce gastritis en sus respectivos hospederos. *H. mustelae*, una de las especies más estudiadas se ha propuesto como modelo para el estudio de la patogénesis de la gastritis. Además, se ha inoculado experimentalmente algunos animales como cerdos, perros y ratones con *H. pylori*. Por otra parte, a partir de biopsias gástricas de pacientes con molestias gástricas se ha observado, pero no cultivado, otras bacterias espirales diferentes de *Helicobacter*, para las cuales se ha propuesto el nombre "Gastrospirillum hominis". Estos hallazgos sugieren que la mucosa gástrica de mamíferos está colonizada por bacterias espirales adaptadas a ese medio.

INTRODUCCION

El descubrimiento e identificación de *Helicobacter pylori*, como un nuevo agente infeccioso asociado con gastritis y úlceras pépticas, suscitó grandes controversias. El punto culminante de esa discrepancia radica en el hecho de aceptar una etiología infecciosa para un cuadro clínico, en el cual previamente no se sospechó la participación microbiana. Pero a la vez, ese hallazgo es el más trascendente, pues una etiología infecciosa puede enfrentarse con drogas antimicrobianas y el éxito obtenido con algunos esquemas a base de bismuto coloidal y antibióticos en el tratamiento de úlceras pépticas, es una de las pruebas de mayor peso que incriminan a *Helicobacter* con la patología gástrica (15). En este sentido cada día se acumulan más pruebas que fortalecen el papel etiológico de esta bacteria en la gastritis y las úlceras pépticas; así, como previamente habíamos revisado, otras de las pruebas que se citan son la significancia estadística de su aislamiento en relación con la clínica, la identificación de factores de virulencia capaces de dañar la mucosa gástrica y finalmente las inoculaciones en voluntarios (14). Por otra parte, el conocimiento bacteriológico de este agente apenas aislado por primera vez en 1982, ha crecido sorprendentemente

* Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica.
San José, Costa Rica.

rápido; para 1989 ya se describía como un nuevo género con dos especies: *H. pylori* y *H. mustelae* (12). Actualmente se reconocen por lo menos cuatro especies más y se han identificado otros agentes que guardan cierta semejanza con éste y que también podrían ser agentes causales de gastritis y úlceras pépticas.

Taxonomía de *Helicobacter* y bacterias relacionadas

La posición taxonómica de este género en un inicio estuvo relacionada con *Campylobacter*, figurando la especie tipo —*H. pylori*— como una especie más de *Campylobacter*. Aún más, recientemente se han pasado otras dos especies de *Campylobacter* a *Helicobacter* y se ha integrado un subcomité para el análisis de su taxonomía, dentro del comité taxonómico de *Campylobacter* (30), de ahí la necesidad de incluir en esta revisión, aunque brevemente, los últimos cambios taxonómicos del género *Campylobacter*.

A. *Campylobacter*

El género *Campylobacter* fue descrito por Sebald y Veron en 1963, reconociendo como especie tipo a *C. fetus*, que previamente se conocía como *Vibrio fetus*. Este nuevo género adquirió gran importancia en medicina al identificarse la especie *C. jejuni*, como uno de los agentes más importantes en la etiología de las diarreas; el hallazgo de otras especies, también relacionadas con la diarrea, incrementó aún su importancia en medicina humana y veterinaria (25).

Sin embargo, se ha incluido una serie de especies en este género, cuya posición taxonómica se ha modificado recientemente, basándose en análisis genómicos. Ello llevó a la redescritión del género y la creación de dos géneros más: *Helicobacter* (Goodwin *et al.* 1989; redefinido por Vandamme *et al.* 1991) y *Arcobacter* (Vandamme *et al.* 1991) (29).

La descripción de *Campylobacter indica* que se trata de bacterias delgadas (0,2 a 0,5 µm

de diámetro) y que pueden tener desde 0,5 hasta 8,0 µm de largo, curvadas, usualmente en S, presentan un movimiento característico tipo dardo, gracias a un flagelo desnudo en cada polo. La mayoría de las especies son microaerófilas requiriendo de un 3 a 5% de oxígeno; aunque las especies *C. curvus* y *C. rectus*, antes incluidas en el género *Wolinella*, crecen mejor en anaerobiosis. Son asacarolíticos y obtienen su energía de aminoácidos o ácidos tricarbóxicos; aunque una de las especies atípicas *C. lari*—antes *C. laridis*— (25) es ureasa positiva.

El género enmendado incluye las siguientes especies: *C. fetus*, *C. hyointestinalis*, *C. mucosalis*, *C. concisus*, *C. sputorum*, *C. jejuni*, *C. coli*, *C. lari*, *C. rectus* y *upsaliensis*, esta última aún no ha sido válida (29).

B. *Arcobacter*

Bacterias microaerófilas, curvadas, de 0,2 a 0,9 µm de diámetro por 1 a 3 µm de longitud, móviles, con un flagelo desnudo mono-polar, crecen a 15, 30 y 37°C, pero no a 42°C, son oxidasa y catalasa positivas y reducen nitratos. La especie tipo es *A. nitrofigilis*, un fijador de nitrógeno, asociado con raíces de plantas acuáticas, y no se ha relacionado con patología en el hombre (29). El género incluye otra especie: *A. cryaerophilus* (29), cuyo nombre indica que puede crecer a bajas temperaturas y en presencia de aire, al menos después de su aislamiento. Se ha relacionado con abortos en bovinos, ovinos, porcinos y equinos, habiéndose aislado de fetos y heces de esos animales, así como de leche de vacas con mastitis. También se ha relacionado con diarrea en hombres homosexuales (25).

Ambas especies estaban incluidas en el género *Campylobacter*, como organismos psicrófilos atípicos y pasaron a constituir el género *Arcobacter*(29).

C. *Helicobacter*

La posición taxonómica del género *Helicobacter* se definió en 1989. Si bien, en un

inicio la bacteria fue incluida en el género *Campylobacter*, fue sacada de éste debido a sus múltiples diferencias, tanto morfológicas y bioquímicas como genéticas (12). No obstante, el término *Helicobacter* tiene el mismo significado que *Campylobacter*, haciendo alusión a la forma curva de esta bacteria (13).

Recientemente se incluyeron en este género dos especies que anteriormente estaban clasificadas como *Campylobacter*: *H. cinaedi* y *H. fennelliae* (29), relacionadas con enteritis, proctitis y proctocolitis en hombres homosexuales (25).

La secuencia de nucleótidos de *Helicobacter* le sitúa más cerca de *Flexispira rapini* y *Wolinella succinogenes* que de *Campylobacter*. *Flexispira rapini* es un bacilo ureasa positivo, aislado originalmente de fetos ovinos abortados, genéticamente muy cercano a *Helicobacter* (12, 13, 24), pero morfo-lógicamente muy disímil debido a la presencia de surcos helicoidales, que le diferencian de este género (29). En tanto *Wolinella* está lo suficientemente separado para considerarle, sin ninguna duda, como un género diferente (23).

Morfológicamente los miembros del género *Helicobacter* pueden variar desde ligeramente curvados hasta formas helicoidales, similares a espirilos, de 0,3 a 1,0 µm de diámetro por 1,5 a 5,0 µm de largo. Son Gramnegativos, microaerofílicos, móviles gracias a la presencia de flagelos envainados, que pueden variar según la especie, desde uno polar hasta un mechón mono o bipolar. Crecen preferiblemente a 37°C, aunque algunas especies pueden crecer a 42° C. Son de crecimiento lento y aún a su temperatura óptima, a los cuatro o seis días forman colonias de menos de 1 m de diámetro (12).

Bioquímicamente son poco reactivos, siendo oxidasa y catalasa positivos. No metabolizan glucosa, ni producen indol, H₂S, ni hidrolizan hipurato o esculina y no crecen en presencia de 1% de glicina, 1,5% de NaCl 01% de bilis. Su patrón de sensibilidad al ácido nalidíxico y cefalotina, así como su crecimiento a 37y 42°C y la reducción nitratos varía en las diferentes especies. En el cuadro 1 se indican las principales características biológicas del género (12, 13, 24, 25,29).

Algunos miembros de este grupo se adaptaron al microambiente gástrico pobre en oxígeno haciéndose microaerofílicos y desarrollando una ureasa extremadamente activa, capaz de desdoblar la urea gástrica, produciendo cantidades importantes de amonio que le permiten neutralizar el ácido clorhídrico. De esta manera, la bacteria sobrevive en un ambiente cuyo pH usualmente es menor de cuatro, empero su entorno es neutro. Por otra parte, el mismo amonio desdobla el muco gástrico licuándolo, lo cual permite el desplazamiento de la bacteria; característica que se creía asociada a enzimas mucolíticas (27). Pero independientemente del mecanismo mucolítico, esta acción es muy importante, pues expone la mucosa al efecto del ácido gástrico, lo que se considera una de las acciones iniciadoras de la gastritis (4, 28).

H. mustelae

Después de *H. pylori* la siguiente especie descrita del género fue *H. mustelae*, que inicialmente se informó como una subespecie de *H. pylori* (9). El nombre proviene de su huésped, pues fue aislada de hurones (*Mustela putorius furo*), en el cual presenta un comportamiento epidemiológico muy parecido al de *H. pylori* en humanos, caracterizado por una alta prevalencia en adultos, asociada con gastritis crónica (11); sin embargo, contrario a *H. pylori*, no se han encontrado cepas toxigénicas. Ambas especies presentan actividad hemaglutinante para eritrocitos humanos del grupo A, que es inhibida por fetuina, asialofetuina o mucina, pero no por lactosa n-aceil neuramina, ácido n-acetil neuramínico ni albúmina sérica bovina, lo que parece indicar que la hemaglutinina de ambas bacterias es similar (22). En el Cuadro 1 se describen las diferencias bioquímicas de ambas especies.

Morfológicamente es el miembro del grupo menos curvado; no obstante histopatológicamente se comporta muy similar a *H. pylori* e incluso se ha propuesto como un modelo para el estudio de las gastritis, usando su huésped natural como animal de experimentación (10, 11).

H. nemestrinae

Los monos *Macaca nemestrina* y rhesus (*Macaca mulatta*) aparte del hombre, son los únicos hospederos naturales descritos para *H. pylori* (1, 2). El primer informe de este hallazgo fue realizado en 1988 y señalaba la presencia de gastritis crónica tipo B en 6 monos (*Macaca nemestrina*) de los cuales se aisló la bacteria, lo cual fue corroborado por hibridación ADN-ADN. Posteriormente, se hicieron otros aislamientos a partir de monos (2).

Recientemente se aisló una cepa de *Helicobacter* a partir de mucosa gástrica de un mono (*M. nemestrina*), pero en esta ocasión la bacteria era lo suficientemente diferente de *H. pyloricum* para considerarla una nueva especie: *H. nemestrinae*. Esta se diferencia de los otros miembros del género por su patrón de ácidos grasos y dista de ellos a menos en un 10% en cuanto a homología de su ADN (3).

H. felis

La última especie de este género descrita hasta el momento, relacionada con mucosa gástrica, es *H. felis*. Fue aislada originalmente a partir de mucosa gástrica de gatos y posteriormente de perros (17). Morfológicamente es diferente del resto de las especies de *Helicobacter*, ya que tiende a ser más espirilar, presentando de 5 a 7 curvas y tiene un ramillete de 10 a 17 flagelos envainados, monoplares, pero ligeramente excéntricos. Además, presenta una, dos o tres fibras periplásticas que corren helicoidalmente a lo largo del cuerpo de la bacteria. Esta última característica la asemeja a las bacterias helicoidales aisladas de ileón murino y a *Flexispira rapini*. Sin embargo, la secuencia de nucleótidos la colocan en el género *Helicobacter*(24).

Gastrospirillum hominis y otras bacterias gástricas

El hallazgo de *Helicobacter* en mucosa gástrica de pacientes con algún tipo de

gastritis o úlcera péptica, revivió el interés en la bacteriología gástrica. Afortunadamente *Helicobacter* puede ponerse de manifiesto fácilmente mediante cultivo, pruebas de ureasa rápidas, o bien microscopía, entre otros métodos, lo que estimuló esa búsqueda de bacterias en la mucosa gástrica de humanos y de otros animales (14).

No obstante, ya en 1881 se había descrito el hallazgo de bacterias curvadas en mucosa gástrica de perros y posteriormente, aunque en forma esporádica, se siguió mencionando este tipo de observación incluyendo las descripciones en humanos. Desafortunadamente, casi un siglo después fue que tales informes adquirieron la trascendencia actual y ello debido al cultivo e identificación de *H. pylori*. En el Cuadro 2 se hace un compendio histórico del hallazgo de bacterias gástricas. El hecho de que otros animales, aparte del hombre, alberguen en su estómago poblaciones bacterianas, da pie a la posibilidad de infecciones cruzadas (10, 18). En ese sentido uno de los primeros informes es de Lee *et al.* En 1988, quienes encontraron tres pacientes que presentaban bacterias gástricas espirilares diferentes de *H. pylori*, uno de esos casos reaccionaba con un suero contra una bacteria que posteriormente describirían como *H. felis*; pero esa reacción pudo deberse a antigenicidad cruzada, aunque en los otros dos casos tal reacción cruzada era más débil (16).

Posteriormente aparecen tres informes adicionales en que se describe el hallazgo de una bacteria helicoidal, no cultivable, en biopsias gástricas de pacientes con malestares gástricos (6, 21, 23). Este nuevo agente parece presentar una prevalencia muy baja, pues se describió en 6 de 1650 casos (21), en 2 de 700 casos (23) y en 2 de 400 casos (6). Este agente es de aspecto espirilar, de 3,5 a 4,5 µm de largo por 0,8 a 0,9 µm de diámetro y presenta un ramillete de 12 flagelos envainados, pero carente de fibras periplasmáticas y el extremo flagelado es aplanado. Esta bacteria no ha podido cultivarse y las descripciones se basan en observaciones al microscopio electrónico (21). A diferencia de *Helicobacter* esta bacteria no se adosa al epitelio, si no que se

encuentra embebida en el moco, lo que aumenta las posibilidades de perderla durante el procesamiento de las biopsias, por tal motivo en los casos sospechosos se ha recurrido a estabilizar el moco gástrico con anticuerpos dirigidos contra éste (23).

Se ha propuesto el término *Gastrospirillum hominis* basándose en la regla N° 18 del código internacional de nomenclatura, que permite la clasificación de bacterias basada en microscopia electrónica (21).

Posiblemente aparezcan otras bacterias en la mucosa gástrica humana, por ejemplo, Lee *et al.* describieron el caso de un paciente de 32 años, proveniente de Bali, el cual sufría síntomas gástricos severos. Microscópicamente encontraron una bacteria que no cultivó, muy parecida al *Gastrospirillum* pero con ramilletes flagelares bipolares (19).

La imposibilidad actual para cultivar estas bacterias ha sido salvada, al menos parcialmente, inoculando ratones con macerados de biopsias, lo cual representa un método relativamente económico, si se toma en cuenta el costo de animales mayores, como monos (5, 8, 20). No obstante, para el estudio histopatológico de *H. pylori* se recurre al empleo de otros modelos animales como cerdos y perros (7, 26).

CONCLUSION

La mucosa gástrica de mamíferos posiblemente está colonizada por bacterias que se han adaptado a su hospedero lo cual por una parte podría ser uno de los impedimentos para establecer infecciones experimentales en animales de laboratorio, ya que la bacteria inoculada sería rechazada por la flora indígena del animal de experimentación. Esto se apoya en la observación de que los cerdos gnotobióticos son mejores hospederos para *H. pylori* que los animales normales; aunque ya se han logrado establecer infecciones exitosas en cerdos recién nacidos normales (7).

En contraposición a lo anterior, la misma posibilidad hace que algunas cepas de bacterias provenientes de animales puedan

causar infección en el hombre, lo que obliga a prestar atención especial a los casos de gastritis en los cuales no se cultiva *H. pylori* y se observan bacterias espirales en mucosa gástrica. En todo caso posiblemente nos enfrentamos a un grupo de organismos que se adaptaron al ambiente gástrico de mamíferos y que hasta ahora se están reconociendo. A la vez, estos hallazgos nos indican que el estómago ya no deberá considerarse más, como el sitio inhóspito carente de flora indígena, pues a parte de bacilos Gramnegativos y cocos Grampositivos aerobios y anaerobios que la pueden colonizar como saprófitos, existe una serie de bacterias curvas adaptadas específicamente a este nicho y que inducen gastritis (10,18).

ABSTRACT

The genus Campylobacter was emended by Vandamme et al. 1991 and a new genus: Arcobacter was proposed. Then, the taxonomic of Helicobacter is reviewed. At least six species belonging to the genus Helicobacter have been described: H. pylori, from humans and monkeys, H. mustelae from ferrets, H. felis, from cats and dogs, H. nemestrinae from a monkey (Macaca nemestrina), H. cinaedi, and H. lennilliae (previously C. cinaedi and C. fennilliae). Except the last two species, related with proctitis in homosexual men, these agents induce gastritis in their respective host. H. mustelae, one of the most studied species, was proposed as model for studying the pathogenesis of gastritis. Also, small animals as piglets, dogs, and mice have been experimentally infected with H. pylori. Other spiral-shaped bacteria different than Helicobacter have been observed, but not cultured, on biopsies from patients with gastric discomfort, and the name Gastrospirillum hominis was proposed for it. These findings suggest that the gastric mucosa of mammals are colonized by spiral-shaped bacteria adapted to this milieu; however, cross infections between humans and other animals can be done.

CUADRO 1
ALGUNAS CARACTERISTICAS BIOLOGICAS DE *HELICOBACTER*

Especie	Crecimiento 42°C	Acido Nalidí- xico	Cefalo- tina	Ureasa	Reducción de Nitratos
<i>H. pylori</i>	-	R	S	+	-
<i>H. mustelae</i>	+	S	R	+	+
<i>H. nemestrinae</i>	+	R	S	+	-
<i>H. felis</i> +	+	R	S	+	+
<i>H. cinaedi</i>	-	S	I	-	+
<i>H. fennelliae</i>	-	S	S	-	-

R: Resistente; S: Sensible; I: Intermedio.

Todos son oxidasa y catalasa positivos, H₂S e hipurato negativos. La temperatura óptima de crecimiento es 37°C y no crecen a 25°C.

CUADRO 2
**SINOPSIS HISTORICA DEL HALAZGO DE BACTERIAS
EN MUCOSA GASTRICA**

Año	Autor	Animal
1881	Rappin	Perros
1893	Bizzozero	Perros
1886	Salomon	Perros, gatos, ratas
1906	Krienitz	Humanos (Cáncer)
1916	Celler	Humanos (Cáncer)
1910	Lucet	Perros
1912	Dubosq & Lebally	Zorras
1919	Kasai & Kabayashi	Perros, gatos, ratas, monos
1920	Lim	Gatos
1939	Doenges	Monos
1958	Weber <i>et al.</i>	Perros y gatos
1970	Lockard & Boler	Perros*
1982	Warren & Marshall	Humanos**

* Tres tipos . A. Bacilo recto con fibras periplásmicas. B. Similar a *H. felis* y *C. Espirilar*.

** Trabajo que inició el estudio sistemático de *H. pylori*.

BIBLIOGRAFIA

1. Baskerville, A. y Newell, D. G.: Naturally occurring chronic gastritis and *C. pylori* infection in the Rhesus monkey: A potential model for gastritis in man. *Gut*, 1988; 29:465-472.
2. Bronsdon, M. A.; y Schoenknecht, F. D.: *Campylobacter pylori* isolated from the stomach of the monkey *Macaca nemestrina*. *J. Clin. Microbiol.* 1988; 26: 1725-1728.
3. Bronsdon, M. A.; Goodwin, C. S.; Sly, L. I.; Chilvers, T. y Schoenknecht, F. D.: *Helicobacter nemestrinae* sp. nov., a spiral bacterium found in the stomach of a pigtailed macaque (*Macaca nemestrina*). *Int. J. Syst. Bacteriol.* 1991;41: 148-153.
4. Chittajallu, R. S.; Neithercut W. D.; Macdonald, A. M. I.; y McColl, K. E. L.: Effect of increasing *Helicobacter pylori* ammonia production by urea infusion on plasma gastrin concentrations. *Gut*. 1991; 32:21-24.
5. Dick, E.; Lee, A.; Watson, G.; y O'Rourke, J.: Use of the mouse for the isolation and investigation of stomach-associated, spiral-helical shaped bacteria from and other animals. *J. Med. Microbiol.* 1989; 29: 55-62.
6. Dye, K. R.; Marshall, B. J.; Frierson, H. F.; Guerrant, R. L.; y McCallum, R. W.: Ultrastructure of another spiral organism associated with human gastritis. *Dig. Sci.* 1989; 34: 1787-1791.
7. Eaton, K. A.; Morgan, D. R.; y Krakowka, S.: Persistence of *Helicobacter pylori* in conventionalized piglets. *J. Infect. Dis.* 1990; 161:1299-1301.
8. Euler, A. R.; Zurenko, G. E.; Moe, J. B.; Ulrich, R. G.; y Yagi, Y.: Evaluation of two monkey species (*Macaca mulatta* and *Macaca fascicularis*) as possible models for human *Helicobacter pylori* disease. *J. Clin. Microbiol.* 1990; 28:2285-2290.
9. Fox, J. G.; Cabot, N. S.; Taylor, N. S. y Laraway, R. Gastric colonization by *Campylobacter pylori* subsp. *mustelae* in ferrets. *Infect. Immun.* 1988; 56:1994-2000.
10. Fox, J. G. y Lee, A.: Gastric *Campylobacter*-like organisms: Their role in gastric disease of laboratory animals. *Lab. Animal Sci.* 1989; 39:543-553.
11. Fox, J. G.; Correa, P.; Taylor, N. S.; Lee, A.; Otto, G., Murphy, J. C. y Rose, R.: *Helicobacter mustelae* associated gastritis in ferrets: An animal model of *Helicobacter pylori* gastritis in humans. *Gastroenterology* 1990; 99: 352-361.
12. Goodwin, C. S.; Armstrong, J. A.; Chilvers, T.; Peters, M.; Collins, M. D.; Sly, L.; McConnell, W.; y Harper, W. E. S.: Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen. nov. as *Helicobacter pylori* comb. nov. and *Helicobacter mustelae* comb. nov. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 1989; 39:397-405.
13. Goodwin, C. S.: Taxonomy of *Helicobacter pylori* and related bacteria. En: *Helicobacter pylori*, gastritis and peptic ulcer. Malfetheiner, P. y Ditschneit, H. (editores) Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 1990, pp. 3-8.
14. Hernández, F. y Rivera, P.: *Helicobacter pylori* (*Campylobacter pylori*); II. Revisión de métodos diagnósticos. *Rev. Cost. Cienc. Méd.* 1989; 10:57-62.
15. Hernández, E.; Rivera, P.; y Badilla, B.: *Helicobacter pylori* (*Campylobacter pylori*); III. Revisión sobre su tratamiento y seguimiento. *Rev. Cost. Cienc. Méd.* 1989; 10: 63-70.
16. Lee, A.; Dent, J.; Hazell, S. y McNulty, C.: Origin of spiral organisms in human gastric antrum. *Lancet*, 1988; 2:300-301.
17. Lee, A.; Hazell, S.; O'Rourke, J.; y Kouprach, S.: Isolation of a spiral-shaped bacterium from the cat stomach. *Infect. Immun.* 1988; 56: 2843-2850.
18. Lee, A.; y Hazell, S.: *Campylobacter pylori* in health and disease: An ecological perspective. *Microbial Ecol. Health Dis.* 1988; 1:1-16.
19. Lee, A.; Dick, E.; Eckstein, R. P.; Kellow, J. E.; y Fevre, D. I.: *Campylobacter pylori* spiral organisms in the gastric antrum. *Aust. N. Z. J. Med.* 1989; 19:156-158.

20. Lee, A.; Fox, J.; Otto, G. y Murphy, J. A.: A small animal model of human *Helicobacter pylori* active chronic gastritis. *Gastroenterology* 1990; 99:1315-1323.
21. McNulty, C.A.M.; Dent, J.C.; Curry, A.; Uff, J. S.; Ford, G. A.; Gear, M. W.; y Wilkinson, S. P.: New spiral bacterium in gastric mucosa. *J. Clin. Pathol.* 1989; 42: 585-591.
22. Morgan, D. R.; Fox, J. G.; y Leunk, R.: Comparison of isolates of *Helicobacter pylori* and *Helicobacter mustelae*. *J. Clin. Microbiol.* 1991;29: 395-397.
23. Morris, A.; Ali, M. R.; Thomsen, L.; y Hollis, B.: Tightly spiral shaped bacteria in the human stomach: another cause of active chronic gastritis? *Gut.* 1990; 31:139-143.
24. Pastar, B. J.; Lee, A.; Fox, G.; Dewhirst, F. E.; Tordoff, L. A.; Fraser, G. J.; O'Rourke, J. L.: Phylogeny of *Helicobacter felis* sp. nov., *Helicobacter mustelae*, and related bacteria. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 1991; 41: 31-38.
25. Penner, J. L.: *Campylobacter, Helicobacter* and related spiral bacteria. En: *Manual of Clinical Microbiology*, 5^a ed. Balows, A.; Hausler, W. J.; Hermann, K. L.; Isenberg, H. D.; y Shadomy, H. J. Amer. Soc. Microbiol. Washington, D. C. 1991. PP. 402-409.
26. Radin, M. J.; Eaton, K. A.; Krakowka, S.; Morgan, D. R.; Lee, A.; Otto, G. y Fox, B.: *Helicobacter pylori* gastric infection in gnotobiotic beagle dogs. *Infect. Immun.* 1990; 58:2606-2612.
27. Sidebotham, R. L.; Batten, J. J.; Karim, Q. N.; y Baron, J. H.: Breakdown of gastric mucus in presence of *Helicobacter pylori*. *J. Clin. Pathol.* 1991; 44: 52-57.
28. Thomsen, L.; Tasman-Jones, C.; Morris, A.; Wiggins, P.; y Lee, A.: Ammonia produced by *Helicobacter pylori* neutralizes moving through gastric mucus. *Scand. J. Gastroenterol.* 1989; 24:761-768.
29. Vandamme, P.; Falsen, E.; Rosau, R.; Hospe, B.; Segers, P.; Tytgat, R.; y De Ley, J.: Revision of *Campylobacter, Helicobacter, and Wolinella* taxonomy: Emendation of generic description and proposal of *Arcobacter* gen. nov. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 1991; 41: 88-103.
30. Ursing, B. J.: y Karmali, M. A.: International committee on systematic bacteriology. Subcommittee on the taxonomy of *Campylobacter*. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 1991; 41:459.