

María José González-Abad
Mercedes Alonso-Sanz

Incidencia y sensibilidad de *Campylobacter jejuni* en pacientes pediátricos: implicación en bacteriemia

Sección de Microbiología, Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España

RESUMEN

Introducción. La infección por *Campylobacter* spp. raramente se asocia con enfermedad invasora, sucediendo en pacientes con enfermedad subyacente o inmunodeficiencia. Nuestro objetivo es conocer prospectivamente la incidencia de bacteriemia por *Campylobacter jejuni* así como su sensibilidad a eritromicina y ciprofloxacino en pacientes pediátricos.

Métodos. La identificación de las cepas se realizó según métodos convencionales. La sensibilidad a eritromicina y ciprofloxacino se determinó mediante el método de difusión en disco.

Resultados. Entre abril 2010 y junio 2012, en el Hospital Niño Jesús de Madrid, *Campylobacter* spp. fue aislado de 171 heces de 154 pacientes. Mediana de edad de 2 años (rango 3 meses-21 años). Ciento un aislados (66%) fueron identificados como *C. jejuni*. Nueve pacientes con aislamiento de *C. jejuni* (9%) eran inmunodeficientes. Cinco cepas de *C. jejuni* (5%) fueron resistentes a eritromicina y 89 a ciprofloxacino (88%). Se obtuvieron hemocultivos de 19 pacientes con aislamiento de *C. jejuni* en heces (19%). De éstos, uno tuvo bacteriemia por *C. jejuni*. En el periodo estudiado se aisló asimismo *C. jejuni* a partir sólo del hemocultivo en un paciente diferente. Estos dos bacteriemias por *C. jejuni* constituyen el 0,34% de las contabilizadas durante el periodo estudiado. Ambos pacientes eran inmunocomprometidos.

Conclusiones. En nuestra serie, *Campylobacter* spp. es una causa infrecuente de bacteriemia, sucediendo en pacientes pediátricos con inmunodeficiencia como factor predisponente. En nuestro centro, el uso empírico de fluoroquinolonas para el tratamiento de la campilobacteriosis estaría desaconsejado dada la elevada tasa de resistencia. La resistencia a eritromicina es baja, sin bien es aconsejable su vigilancia.

Palabras clave: *Campylobacter jejuni*; bacteriemia; sensibilidad antibiótica; inmunodeficiencia; niños

Incidence and susceptibility of *Campylobacter jejuni* in pediatric patients: involvement in bacteremia

Introduction. Invasive disease as a result *Campylobacter* spp. is rarely reported. Bloodstream infections have been reported in patients with immune deficiency or other serious underlying conditions. We conducted a prospective study to know the incidence of *Campylobacter jejuni* bacteremia in pediatric patients and its susceptibility to erythromycin and ciprofloxacin.

Methods. The identification of *Campylobacter* isolates was based on routine culture methods. Antimicrobial susceptibility was performed using a disk diffusion method.

Results. During April 2010-June 2012, at Hospital Niño Jesús of Madrid, *Campylobacter* spp. was isolated from 171 stool specimens in 154 patients. The median age was 2 years (3 months-21 year). One hundred and one (66%) isolates were identified as *C. jejuni*. Nine patients with enteritis due *C. jejuni* (9%) were immunocompromised. Erythromycin resistance was observed in 5% of the isolates. The resistance to ciprofloxacin was 88%. Blood cultures were obtained of 19 patients infected with *C. jejuni* (19%). Of these, one had *C. jejuni* bacteremia. During the study period, other episode of *C. jejuni* bacteremia was detected in one patient different without positive stool culture for *C. jejuni* (0.34% of all bloodstreams infections). Both patients were immunocompromised.

Conclusions. *Campylobacter* spp. is an uncommon cause of bloodstream infection in our serie occurring in pediatric patients with immune deficiency as predisposing factor. In our institution, empirical use of fluoroquinolones for *Campylobacter* infections should not be recommended by the high rate of resistance. Moreover in our study the resistance to erythromycin is low, however is advisable its surveillance.

Key words: *Campylobacter jejuni*, bacteremia, antibiotic susceptibility, immunodeficiency, children

Correspondencia:
M^a José González Abad
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús
Avda. Menéndez Pelayo, 65
28009 Madrid
Teléfono: 915035900
E-mail: mjglezabad@yahoo.es

INTRODUCCIÓN

La infección gastrointestinal por *Campylobacter* spp. supera en algunos países la producida por *Salmonella* spp. o *Shigella* spp.¹⁻³. En la mayoría de los casos es una diarrea de corta duración, clínicamente moderada, autolimitada y trata-da con medidas de soporte. A pesar de ello, la terapia antimicrobiana podría ser conveniente en el caso de pacientes con infección severa, prolongada, individuos con edades extremas o no inmunocompetentes⁴⁻⁷. Estas últimas condiciones son también factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones extraintestinales. En este sentido *Campylobacter* spp. es una causa infrecuente de bacteriemia⁸. La mayoría de los casos suceden en pacientes con enfermedad subyacente o inmunodeficiencia^{7,9,10}. Es en estos sujetos, a diferencia de los pa-cientes inmunocompetentes, en los que se puede desarrollar una infección prolongada, severa y recurrente, a menudo con bacteriemia y otras manifestaciones extraintestinales¹¹. Si bien estudios clásicos refieren *Campylobacter fetus* como la especie más frecuentemente asociada con campilobacteriosis sistémi-ca⁷, series más recientes^{4,5,12-14} constatan la mayor incidencia de *Campylobacter jejuni* como responsable de bacteriemia confirmando algunos autores su capacidad invasiva¹⁵. Nuestro objetivo es conocer la incidencia de *C. jejuni* y su implicación en bacteriemia así como su patrón de resistencia a eritromicina y ciprofloxacino en pacientes pediátricos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 101 aislados de *C. jejuni* procedentes de coprocultivos obtenidos en el Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid durante el periodo comprendido entre abril 2010 y junio de 2012. La identificación de las cepas se realizó según métodos convencionales y la sensibilidad a eritromicina y ciprofloxacino se determinó mediante el método de difusión en disco, considerándose los puntos de corte propuestos por Gaudreau et al.¹⁶: eritromicina (sensible ≥ 20 mm, resistente < 20 mm) y ciprofloxacino (sensible ≥ 27 mm, resistente ≤ 16 mm). Se estudió asimismo la solicitud de hemocultivo en el caso de los pacientes con aislamiento de *C. jejuni* en heces así como las bacteriemias por este microorganismo contabilizadas en el periodo estudiado aún cuando no se acompañasen de su aislamiento a partir de heces.

Los dos episodios de bacteriemia por *C. jejuni* se describen a continuación: el caso clínico nº 1 es un varón de 21 años, diagnosticado de Síndrome de hiper IgM y sometido a trasplante hematopoyético alogénico familiar HLA idéntico en 2001. Desde Marzo 2011, el paciente presenta una enfermedad injerto contra huésped (EICH) crónica extensa, reagudizada en hígado, piel, ojos y boca, con trombopenia asociada, iniciándose tratamiento con fotoféresis. Quince días después ingresa nuevamente por fiebre intermitente de 7 días de evolución y síntomas respiratorios. Se administra antibioterapia de amplio espectro y una dosis empírica de cidofovir. Los hemocultivos fueron negativos. El tratamiento con fotoféresis se mantuvo durante 3 meses, periodo en el que también recibió rituximab

y etanercept, evolucionando hacia la resolución de la EICH en ojos, boca y piel. En cuanto a la afectación hepática, se realiza biopsia siendo el hallazgo histológico compatible con EICH crónica grave. La evolución fue favorable con disminución progresiva de la bilirrubina y de las enzimas hepáticas. El paciente ingresa de nuevo por epilepsia mioclónica parcial continua refractaria que evoluciona al coma del que se recupera quedando como secuela una hemiparesia de pierna izquierda residual. Hallándose en revisión se extraen hemocultivos (09/06/2011) en los que se aisló *C. jejuni*. Este aislado se obtuvo asimismo del cultivo de heces (13/06/2011). Posteriormente un nuevo cultivo de heces y extracción de hemocultivos resultaron negativos. El caso clínico nº 2 es una mujer de 4 años diagnosticada (mayo 2010) de leucemia linfocítica aguda B (LLA-B) común en remisión completa tras el periodo de inducción. En un re-ingreso posterior (febrero 2012) se confirma el diagnóstico de recidiva extramedular precoz con infiltración del SNC. Tras el primer ciclo de quimioterapia la paciente presenta mucositis aguda grado III-IV. Tras el segundo ciclo de quimioterapia y estando en tratamiento con cefepime, anfotericina B liposomal, aciclovir y cotrimoxazol, se inicia tratamiento con vancomicina por infección cutánea en el punto de entrada del port-a-cath. La paciente comienza con fiebre aislándose a partir de hemocultivo (23/03/2012) *Staphylococcus epidermidis* resistente a meticilina, también aislado en el exudado cutáneo (27/03/2012), junto con *Enterococcus gallinarum*. En un hemocultivo obtenido 4 días después se aísla *Bacteroides fragilis*. Reingresa 15 días más tarde por fiebre de 5 días de evolución y dolor abdominal sin diarrea iniciándose tratamiento con amoxicilina/clavulánico IV por el antecedente de bacteriemia por *S. epidermidis* y *E. gallinarum*. A las pocas horas inicia un cuadro de diarrea detectándose en heces antígeno de rotavirus (14 y 16/04/2012). En el hemocultivo, 3 días después, se aísla *C. jejuni* no repitiéndose este hallazgo ni la detección de antígeno de rotavirus en la muestra de heces remitida con posterioridad. Los hemocultivos posteriores resultaron negativos.

RESULTADOS

Se procesaron 171 muestras de heces de 154 pacientes con aislamiento de *Campylobacter* spp. Los pacientes tenían una mediana de edad de 2 años (rango de edad: 3 meses-21 años). De los 154 episodios, 101 cepas (66%) fueron identificadas como *C. jejuni*. Nueve pacientes con aislamiento de *C. jejuni* (9%) presentaban una situación de inmunodeficiencia como enfermedad de base: LLA-B (5 casos), anemia falciforme (1 caso), aplasia medular (1 caso), neutropenia crónica grave (1 caso) y síndrome de hiper IgM (1 caso). Considerando los puntos de corte propuestos por Gaudreau et al.¹⁶, 5 cepas de *C. jejuni* (5%) fueron resistentes a eritromicina y 89 a ciprofloxacino (88%) (tabla 1). Tres cepas fueron simultáneamente resistentes a eritromicina y ciprofloxacino.

Se obtuvieron hemocultivos de 19 pacientes con aislamiento de *C. jejuni* en heces (19%) resultando positivos dos de ellos. Los aislados correspondieron a estafilococo coagulasa negativa en un caso y *C. jejuni* en el otro (caso clínico nº 1). Este

	Sensible n (%)	Resistente n (%)	Total n
Eritromicina	96 (95)	5 (5)	101
Ciprofloxacino	12 (12)	89 (89)	101

paciente es uno de los nueve casos de enteritis por *C. jejuni* en pacientes inmunocomprometidos comentados con anterioridad. En el periodo estudiado se aisló asimismo *C. jejuni* a partir sólo del hemocultivo en un paciente diferente (caso clínico nº 2) diagnosticado de LLA-B. Estos dos episodios de bacteriemia por *C. jejuni* constituyen el 0.34% de todas las bacteriemias contabilizadas durante el periodo de estudio. Los dos aislados de *C. jejuni* procedentes de hemocultivo fueron sensibles a eritromicina si bien uno de ellos fue además resistente a ciprofloxacino.

DISCUSIÓN

Las especies de *Campylobacter* (especialmente *C. jejuni*) se hallan entre los agentes etiológicos de gastroenteritis aguda más frecuentemente identificados, pero a diferencia de otras infecciones entéricas como la salmonelosis, la infección por *Campylobacter* spp. raramente se asocia con enfermedad invasora. Fernández-Cruz et al.¹² comunican una de las series más extensas en el tiempo, 23 años, de bacteriemia por *Campylobacter* spp. correspondiente a un único centro en la que contabilizan 71 episodios en 63 pacientes con una media de edad de 52 años (0,24 % de todas las bacteriemias). Pacanowski et al.¹⁷ refieren en una serie más pequeña, entre 2000 y 2004, y de carácter multicéntrico, 183 episodios de bacteriemia por *Campylobacter* spp. en 178 pacientes con una media de edad de 64 años, siendo en este estudio *C. fetus* la especie más comúnmente identificada (58%). Los aislados de *C. jejuni* representaron un 30% del total. Por el contrario, en la serie estudiada por Fernández-Cruz et al.¹², *C. jejuni* constituyó el 66% de los aislados. Las series exclusivamente pediátricas son escasas, curiosamente más frecuentes en población de países en desarrollo donde la inmunodeficiencia y el compromiso de la mucosa intestinal secundaria a la malnutrición se postula como un factor de riesgo para la bacteriemia por *Campylobacter* spp.^{18,19}. Los dos casos de bacteriemia por *C. jejuni* de nuestro estudio tienen como sustrato una situación de inmunodeficiencia. De los 68 episodios del estudio de Fernández-Cruz et al.¹² de los que se dispuso de documentación clínica, sólo 4 pacientes carecieron de enfermedad subyacente, siendo los pacientes inmunocomprometidos el 51,6%. En la serie del estudio de Pacanowski et al.¹⁷ hasta un 63% de los pacientes eran inmunodeprimidos. En nuestro caso clínico nº 1 el paciente padece una reagudización de una EICH en hígado,

piel, ojos y boca, sin afectación del tramo digestivo. El paciente no presentaba mucositis y es presumible entonces que el factor de riesgo para la bacteriemia por *C. jejuni* sea su estado de inmunodeficiencia humoral *per se*. Tampoco se apreció ningún potencial foco extraintestinal. En este caso la bacteriemia se acompañó de aislamiento de *C. jejuni* en las heces reafirmando el origen abdominal de la misma. En el caso clínico nº 2 la paciente presenta una mucositis aguda grado III-IV. Esta alteración podría haber favorecido la translocación de *C. jejuni* y su diseminación sistémica. Con anterioridad a la bacteriemia por *C. jejuni* la paciente tuvo otros episodios de bacteriemia por microorganismos entéricos (*E. gallinarum* y *B. fragilis*) lo que apoya un origen intraabdominal de la bacteriemia por *C. jejuni*. En el estudio de Fernández-Cruz et al.¹², entre los episodios secundarios de bacteriemia por *C. jejuni*, la fuente más común fue asimismo intraabdominal (43.5%). Por otra parte, a diferencia del caso clínico nº 1, no hubo aislamiento de *C. jejuni* a partir de heces, siendo la etiología del episodio previo de diarrea de origen vírico (rotavirus). En el caso clínico nº 1 la petición de coprocultivo se produce tras el hallazgo de *C. jejuni* en hemocultivo y parece tener un carácter más confirmatorio que motivado por un cuadro de gastroenteritis. En este sentido, son numerosos los artículos que refieren como la bacteriemia por *Campylobacter* spp. no se acompaña necesariamente de un cuadro clínico de diarrea^{12,17,20}.

A partir de la década de los 90, la resistencia de *Campylobacter* spp. a fluoroquinolonas se ha incrementado rápidamente en diferentes países reconociéndose como un problema emergente de salud pública²¹⁻²⁵ siendo coincidente con la aprobación del uso de quinolonas fluoradas en aplicaciones veterinarias, especialmente con su empleo en el tratamiento de infecciones respiratorias aviares²⁶⁻²⁹. Este uso puede facilitar el desarrollo de resistencia antimicrobiana entre aislados en el reservorio animal y la acumulación de antimicrobianos a través de la cadena alimentaria²⁴ con serias implicaciones en el tratamiento de la campilobacteriosis en humanos. Dicha resistencia ha modificado las recomendaciones terapéuticas, ya que aunque los macrólidos son los antimicrobianos de elección en el caso de las campilobacteriosis confirmadas, un número de pacientes, sobre todo mayores de 18 años, podrían recibir una fluoroquinolona como parte del tratamiento empírico de la diarrea. Además algunos estudios informan que las infecciones por cepas resistentes a fluoroquinolonas pudieran ser, con independencia del tratamiento previo, más severas y prolongadas que las causadas por cepas sensibles^{22,23,30-32}. En nuestro estudio se observa un 88% de aislados resistentes a ciprofloxacino, cifra en sintonía con las referidas por otros autores^{24,33}. Aunque la U. S. Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado el uso de ciprofloxacino en niños al no hallarse diferencias con otros antibióticos en los estudios de toxicidad sobre el cartilago de crecimiento, las guías terapéuticas recomiendan evitar su administración en menores de 18 años si existe otra alternativa. En consecuencia, la repercusión práctica del importante porcentaje de resistencia a ciprofloxacino hallado en nuestro estudio está minimizada. No obstante, estos resultados se unen a los de otros trabajos recomendando que su elección

como terapia antimicrobiana empírica deba ser en la actualidad desaconsejada⁵. Por otra parte, en nuestra serie hallamos un 5% de aislados resistentes a eritromicina. Un resultado similar al referido por Sáenz et al.³³ que comunican en España un porcentaje de resistencia a eritromicina en *C. jejuni* del 3,2%. Si bien en la mayoría de los países desarrollados la tasa de resistencia a macrólidos en aislados clínicos de *Campylobacter* spp. no es aún alarmante, se ha documentado una tendencia a un incremento tanto en aislados de animales como de humanos, siendo más frecuente en *C. coli* que en *C. jejuni*^{26,33}. La resistencia a macrólidos en especies de *Campylobacter* es principalmente una consecuencia del uso de antimicrobianos en la producción de alimentos de origen animal²⁸. La infección con cepas de *Campylobacter* spp. resistentes a macrólidos se ha asociado con un riesgo mayor de enfermedad invasora o muerte comparado con la infección por cepas sensibles^{23,32}. En nuestro estudio 3 cepas fueron resistentes a eritromicina y ciprofloxacino. Algunos estudios documentan un patrón de coresistencia a estos dos antimicrobianos relativamente bajo si bien alertan de la necesidad de una estrecha vigilancia sobre este hecho²⁴. Estos hallazgos han propiciado la búsqueda de alternativas terapéuticas. En este sentido, la azitromicina es efectiva frente a las infecciones por *C. jejuni* pero no parece proporcionar una ventaja clínica^{28,34}. Alternativamente surge la propuesta del uso de un régimen terapéutico que incluya carbapenemes¹² o aminoglucósidos^{5,13,17} para tratar la bacteriemia severa por este microorganismo.

BIBLIOGRAFÍA

- Hall G, Kirk MD, Becker N, Gregory JE, Unicomb L, Millard G, et al. Estimating foodborne gastroenteritis, Australia. *Emerg Infect Dis* 2005; 8:1257-64.
- Adak GK, Long SM, O'Brien SJ. Trends in indigenous foodborne disease and deaths, England and Wales: 1992 to 2000. *Gut* 2002; 51:832-41.
- Altekruse SF, Stern NJ, Fields PI, Swerdlow DL. *Campylobacter jejuni*-an emerging foodborne pathogen. *Emerg Infect Dis* 1999; 5:28-34.
- Tee W, Mijch A. *Campylobacter jejuni* bacteremia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected and non-HIV-infected patients: comparison of clinical features and review. *Clin Infect Dis* 1998; 26:91-6.
- Nielsen H, Hansen KK, Gradel KO, Kristensen B, Ejlersen T, Ostergaard C, et al. Bacteraemia as a result of *Campylobacter* species: a population-based study of epidemiology and clinical risk factors. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16:57-61.
- Maestre JR, Buezas V, Sánchez P, Montero A, Mellado F. Bacteriemia por *Campylobacter jejuni* en varón de 22 años con anemia hemolítica autoinmune. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19:457-8.
- Guerrant RL, Lahita RG, Winn WC. *Campylobacteriosis* in man: pathogenic mechanisms and review of 91 bloodstream infections. *Am J Med* 1978; 65:584-95.
- Schonheyder HC, Sogaard P, Frederiksen W. A survey of *Campylobacter* bacteremia in three danish Counties, 1989 to 1994. *Scand J Infect Dis* 1995; 27:145-8.
- Pigrau C, Almirante B, Bartolome R, Pahissa A. Bacteriemia por *Campylobacter* sp. en pacientes con infección por VIH. *Med Clin (Barc)* 1994; 103:239.
- van der Meer JW, Mouton RP, Daha MR, Schuurman RK. *Campylobacter jejuni* bacteraemia as a cause of recurrent fever in a patient with hypogammaglobulinaemia. *J Infect* 1986; 12:235-9.
- Kerstens PJ, Endtz HP, Meis JF, Oyen WJ, Koopman RJ, van der Broek, et al. Erysipelas-like skin lesions associated with *Campylobacter jejuni* septicaemia in patients with hypogammaglobulinemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11:842-7.
- Fernández-Cruz A, Muñoz P, Mohedano R, Valerio M, Marin M, Alcalá L. *Campylobacter* bacteremia: clinical characteristics, incidence, and outcome over 23 years. *Medicine* 2010; 89:319-30.
- Reed RP, Friedland IR, Wegerhoff FO, Khoosal M. *Campylobacter* bacteremia in children. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15:345-8.
- Skirrow MB, Jones DM, Sutcliffe E, Benjamin J. *Campylobacter* bacteraemia in England and Wales, 1981-91. *Epidemiol Infect* 1993; 110:567-73.
- Fearnley C, Manning G, Bagnall M, Afzal Javed M, Wassenaar TM, Newell DG. Identification of hyperinvasive *Campylobacter jejuni* strains isolated from poultry and human clinical sources. *J Med Microbiol* 2008; 57:570-80.
- Gaudreau C, Gilbert H. Comparison of disc diffusion and agar dilution methods for antibiotic susceptibility testing of *Campylobacter jejuni* subsp. *jejuni* and *Campylobacter coli*. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39:707-712.
- Pacanowski J, Lalande V, Lacombe K, Boudraa C, Lesprit P, Legrand P, et al. *Campylobacter* bacteremia: clinical features and factors associated with fatal outcome. *Clin Infect Dis* 2008; 47:790-6.
- Hossain MA, Kabir I, Albert MJ, Kibriya AK, Alam AN. *Campylobacter jejuni* bacteraemia in children with diarrhoea in Bangladesh: report of six cases. *J Diarrhoeal Dis Res* 1992; 10:101-4.
- Reed RP, Wegerhoff FO, Rothberg AD. Bacteraemia in malnourished rural african children. *Ann Trop Paediatr* 1996; 16:61-8.
- Feodoroff B, Lauhio A, Ellström P, Rautelin H. A nationwide study of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* bacteremia in Finland over a 10-year period, 1998-2007, with special reference to clinical characteristics and antimicrobial susceptibility. *Clin Infect Dis* 2011; 53:99-106.
- Moore JE, Barton MD, Blair IS, Corcoran D, Dooley JSG, Fanning S, et al. The epidemiology of antibiotic resistance in *Campylobacter*. *Microbes Infect* 2006; 8:1955-66.
- Smith KE, Besser JM, Hedberg CW, Leano FT, Bender JB, Wicklund Jh, et al. Quinolone-resistant *Campylobacter jejuni* infections in Minnesota, 1992-1998. *N Engl J Med* 1999; 340:1525-32.
- Engberg J, Neimann J, Nielsen EM, Aerestrup FM, Fussing V. Quinolone-resistant *Campylobacter* infections: risk factors and clinical consequences. *Emerg Infect Dis* 2004; 10:1056-63.
- Serichantalergs O, Dalsgaard A, Bodhidatta L, Krasaesub S, Pitarangsi C, Srijan A, et al. Emerging fluorquinolone and macrolide resistance of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* isolates and their serotypes in Thai children from 1991 to 2000. *Epidemiol Infect* 2007; 135:1299-306.
- Rautelin H, Renkonen O, Kosunen TU. Emergence of fluorquinolone resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* in subjects from Finland. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35:2065-9.

26. Dingle KE, Clarke L, Bowler IC. Ciprofloxacin resistance among human *Campylobacter* isolates 1991-2004: an update. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56:435-7.
27. Engberg J, Aarestrup FM, Taylor DE, Gerner-Smidt P, Nachamkin I. Quinolone and macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *C. coli*: resistance mechanisms and trends in human isolates. *Emerg Infect Dis* 2001; 7:24-34.
28. Gibreel A, Taylor DE. Macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58:243-55.
29. The *Campylobacter* Sentinel Surveillance Scheme Collaborators. Ciprofloxacin resistance in *Campylobacter jejuni*: case-case analysis as a tool for elucidating risks at home and abroad. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50:561-8.
30. Nelson JM, Smith KE, Vugia DJ, Rabatsky-Her T, Segler SD, Kassenborg HD, et al. Prolonged diarrhoea due to ciprofloxacin-resistant *Campylobacter* infection. *J Infect Dis* 2004; 190:1150-7.
31. Travers K, Barza M. Morbidity of infections caused by antimicrobial-resistant bacteria. *Clin Infect Dis* 2002; 34(Suppl 3):S131-4.
32. Helms M, Simonsens J, Olsen KEP, Molbak K. Adverse health events associated with antimicrobial drug resistance in *Campylobacter* species: a registry-based cohort study. *J Infect Dis* 2005; 191:1050-5.
33. Sáenz Y, Zarazaga M, Lantero M, Gastañares MJ, Baquero F, Torres C. Antibiotic resistance in *Campylobacter* strains isolated from animals, foods, and human in Spain in 1997-1998. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:267-71.
34. Allos BM. *Campylobacter jejuni* infections: update on emerging issues and trends. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1201-6.