

# Gastroenteritis por *Campylobacter jejuni* y *Campylobacter coli* en un hospital pediátrico

MARISA L. TURCO<sup>a</sup>, VERÓNICA RODRIGO<sup>a</sup>, LILIANA SABBA<sup>b</sup> Y MIRYAM S. VAZQUEZ<sup>c</sup>

## Resumen

*Campylobacter jejuni* y *Campylobacter coli*, son junto a *Shigella flexneri*, los agentes más aislados en diarreas de origen bacteriano, tanto en países industrializados como en aquellos en vía de desarrollo. La infección por *Campylobacter* es considerada la principal causa de gastroenteritis transmitida por alimentos y ocurre fundamentalmente por la ingesta de pollo mal cocido.

Con el objetivo de determinar la frecuencia de aislamiento de este microorganismo, durante 10 meses se evaluaron 487 muestras de materia fecal de pacientes pediátricos con diarrea. En las muestras estudiadas se halló agente etiológico responsable en 183 (37%), aislándose en primer lugar *Shigella* spp en 89 (18%) y en segundo lugar *Campylobacter* spp en 54 (11%). El 64 % (35/54) de los pacientes con aislamiento de *Campylobacter* eran menores de 2 años y el 82% (44/54) refería heces con presencia de sangre.

**Palabras claves:** *Campylobacter* spp, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, pediatría, diarrea, diarrea con sangre, gastroenteritis bacteriana.

## Summary

*Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*, as well as *Shigella flexneri* are the most common agents isolated from bacterial diarrhea, for both developing world and industrialized nations. *Campylobacter* is considered the leading cause of food-borne enteritis, usually transmitted by the ingestion of undercooked poultry. The aim was to establish frequency of isolation of *Campylobacter* over a period of 10 month, 487 stool samples were obtained from pediatric patients suffering diarrhea. In 183(37%) stool samples ethiological agent was found, in 89 (18%) *Shigella* spp and in second place *Campylobacter* 54 (11%). 64% patients with *Campylobacter* isolation were under 2 years old and 82% referred bloody diarrhea

## INTRODUCCIÓN

Las gastroenteritis de origen bacteriano, son provocadas principalmente por *Shigella* y por las especies termófilas de *Campylobacter* (*Campylobacter jejuni* y *Campylobacter coli*), como ha sido documentado en numerosas publicaciones realizadas en países de todos los continentes.<sup>1</sup>

La familia *Campylobacteriaceae* consta de más de 20 especies.<sup>2</sup> Entre las especies patógenas humanas conocidas se encuentran *C. jejuni*, *C. fetus*, *C. coli*, *C. hyointestinalis*, *C. lari*, *C. upsaliensis*, *C. concisus*, *C. sputorum*, *C. rectus*, *C. mucosalis*, *C. jejuni* subespecie *doylei*, *C. curvus*, *C. gracilis* y *C. cryaerophila*. Se han aislado otras especies de *Campylobacter* de muestras clínicas, pero su papel como patógenos no ha sido establecido. *C. jejuni* y *C. coli* son los patógenos más importantes del género. Se han identificado más de 100 serotipos de *C. jejuni*.<sup>2,3</sup>

Las diarreas suelen deberse a la infección por *C. jejuni* (90-95%) o *C. coli*, y pocas veces por *C. lari*, *C. hyointestinalis* o *C. upsaliensis*. El período de incubación es de 1-7 días.<sup>2</sup>

En el ser humano estas especies de *Campylobacter* pueden provocar diarreas acuosas, diarreas con sangre e incluso cuadros de disentería con dolor abdominal, con náuseas e incluso en algunos casos fiebre.<sup>4</sup> La mayoría de las diarreas debidas a estas bacterias son benignas, resuelven solas, salvo el 10% que pueden prolongarse por más de 7 días. Los cuadros agudos con más de 8 deposiciones diarias ocurren muy poco frecuentemente. Los niños mayores puede presentar dolor abdominal de predominio periumbilical y que puede ser de tipo cólico. El dolor abdominal puede simular una apendicitis o una invaginación intestinal. Las últimas investigaciones relacionadas con las infecciones por *Campylobacter*

a. Bioquímica de Planta del Servicio de Microbiología.

b. Jefa de la Sección de Microbiología.

c. Jefa del Servicio de Consultorios Externos.

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.

mail: marisaturco@hotmail.com

están dirigidas a: las complicaciones post infección como el síndrome de Guillain Barré, el síndrome de Reiter, la artritis reactiva y actualmente se trata de establecer la relación entre la infección por este germen y la enfermedad inflamatoria intestinal. Se estima que alrededor de 1 de cada 1000 de todas las infecciones por *Campylobacter jejuni* pueden evolucionar a síndrome de Guillain Barré y a otras patologías con componentes autoinmunes como el síndrome de Reiter y la Artritis reactiva.<sup>5</sup> Las infecciones por *Campylobacter* en general suelen ser no graves, resuelven con adecuado aporte de agua y electrolitos, salvo en pacientes con algún grado de inmunocompromiso que pueden desarrollar bacteriemia y en los pacientes que desarrollan Guillain Barré.

El reservorio natural en la naturaleza se encuentra fundamentalmente en el tracto digestivo de las aves silvestres.<sup>6</sup> Esto estaría relacionado con la temperatura corporal de las mismas que oscila entre 42 y 43°C, que es la temperatura óptima para la multiplicación de las especies *jejuni* y *coli*.

Las infecciones en el ser humano son adquiridas fundamentalmente por el consumo de pollo mal cocido, sin embargo, también son asociadas al consumo de agua contaminada, leche no pasteurizada y a la ingesta de una gran variedad de productos de granja. También fueron aislados en todo tipo de cachorros de animales domésticos, constituyendo otra fuente importante de infección. Numerosos estudios caso control realizados en EEUU y Europa encontraron que el consumo de pollo es un factor de riesgo significativo para adquirir infección por *Campylobacter*.<sup>7</sup>

En algunas áreas geográficas su real incidencia no se conoce ya que su aislamiento e identificación suele ser oneroso, laborioso y son pocos los laboratorios que cuentan con los recursos para realizarlo.

En el diagnóstico diferencial se deben incluir *Shigella*, *Salmonella*, *Escherichia coli* enteroinvasivo, *Escherichia coli* productor de shigatoxina, *Yersinia enterocolitica*, *Aeromonas*, *Vibrio parahaemolyticus* y las amebiasis.<sup>3</sup>

Estos microorganismos presentan un largo tiempo de generación (1,5 a 2 horas) requiriendo para poder ser cultivados de medios de cultivo muy selectivos. En medios no selectivos es prácticamente imposible aislarlos ya que no pueden competir con

otras bacterias que forman parte de la microbiota habitual del tracto gastrointestinal y que poseen tiempos de generación mucho más cortos. Por otro lado, estas dos especies de *Campylobacter* no pueden multiplicarse en atmósfera normal, necesitando para que ocurra la fisión binaria, ser incubados en recipientes con atmósfera reducida en O<sub>2</sub> y enriquecida en CO<sub>2</sub>. Además la temperatura óptima de incubación es 42°C, siendo la temperatura que se emplea para el aislamiento de otros enteropatógenos de 35-37°C. Esto determina que no puedan emplearse medios de cultivo, temperaturas de incubación y atmósferas que se emplean para el aislamiento de la mayoría de las bacterias involucradas en procesos diarreicos.<sup>8</sup>

## OBJETIVO

Determinar la frecuencia de aislamiento de *Campylobacter jejuni* y *coli* en población con diarrea aguda, que concurre de forma espontánea a un hospital pediátrico.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo observacional prospectivo que incluyó muestras de pacientes con diagnóstico de gastroenteritis y hallazgo de *Campylobacter* spp en el coprocultivo, entre el 01/01/13 y el 30/10/13.

### Criterios de inclusión

Pacientes pediátricos ambulatorios con diagnóstico de gastroenteritis o pacientes pediátricos internados que tuvieran diarrea en el momento de la internación. Los pacientes con Síndrome Urémico Hemolítico fueron incluidos únicamente si presentaban diarrea en el momento de la internación.

### Criterios de exclusión

- Pacientes internados por más de 3 días.
- Pacientes con tratamiento antibiótico previo.
- Pacientes sin diarrea.

Las muestras de materia fecal de los pacientes con diarrea fueron recolectadas en medio de transporte Amies con carbón.

Se registró tiempo de evolución (mayor o menor a 7 días), tipo de diarrea (acuosa, con moco, con sangre), patología de base, tiempo de internación, antibioticoterapia previa, sexo y edad. El interrogatorio con respecto a si la diarrea era con o sin sangre, fue realizado por personal del labora-

torio al familiar responsable que entregaba la muestra.

Las muestras recibidas en el laboratorio fueron sembradas en caldo selenito, agar XLD, agar CROM O157, Agar Sangre y Agar Campyloset o agar CCDA según disponibilidad del servicio de bacteriología.

A cada muestra se le realizó observación directa a 400 aumentos y se registró como positiva cuando se observaron 5 o más leucocitos por campo y/o presencia de hematíes.

Las placas de Campyloset o agar CCDA fueron incubadas en jarra con sobres generadores de atmósfera reducida de O<sub>2</sub> y aumentada de CO<sub>2</sub> e incubadas a 42°C. Las colonias características puntiformes brillantes o como gotas que invaden las estrías fueron seleccionadas y como tamizaje inicial se les realizó oxidasa, catalasa, Gram y aislamiento en agar Chocolate en atmósfera normal y en microaerofilia. Las pruebas bioquímicas que completaron la identificación fueron la detección de hipuricasa, reducción de nitratos, detección de ureasa, hidrólisis del Indoxil acetato y producción de SH<sub>2</sub> en TSI.<sup>9</sup>

En el coprocultivo se investigaron los enteropatógenos *Shigella* spp, *Salmonella* spp, *Escherichia coli* serotipos frecuentes productores de shigatoxina, *Yersinia* spp, *Aeromonas* spp y *Vibrio* spp por métodos habituales.

## RESULTADOS

En el período enero-octubre de 2,013 fueron enrolados 487 pacientes con diagnóstico de gastroenteritis y edades de dos meses a 17 años.

En la materia fecal de 183 pacientes de 487 (37%) se halló agente etiológico responsable, en 9 se hallaron asociaciones de 2 enteropatógenos y en 178 pacientes se cultivó un único enteropatógeno. Las bacterias involucradas en procesos diarreicos que se aislaron fueron: *Shigella* spp. 89, *Campylobacter* spp 54, *Salmonella* spp 17, *Escherichia coli* serotipos más frecuentes causantes de shigatoxina 21 (10 serotipo O157 y 11 serotipo no O157, *Aeromonas* spp<sup>11</sup>.

No se aisló *Vibrio cholerae* ni *Yersinia enterocolitica* en el período estudiado.

Las muestras de los 183 pacientes con hallazgo etiológico fueron derivadas de Consultorios externos de diarrea (94), del

servicio de urgencia (57) y de distintas salas de internación (32).

*Campylobacter* fue aislado en el 11% (54/487) del total de muestras analizadas y su frecuencia con respecto a los otros enteropatógenos fue del 29% (54/183). El 85% (46/54) de los pacientes con aislamiento de *Campylobacter* correspondía a menores de 5 años siendo el 64% (35/54) menores de 2 años. Solo 5/54 (9%) de los pacientes presentaban algún tipo de inmunosupresión, cuatro de los mismos fueron internados por presentar fiebre además de diarrea al momento de la consulta.

El 82% (44) de los pacientes con aislamiento de *Campylobacter* spp, tenían como antecedente la presencia de sangre en la materia fecal. Este dato fue obtenido del interrogatorio realizado a las madres o responsables de los menores, quienes referían haber observado presencia de hilos de sangre en las heces de 25 pacientes y solo refirieron haber observado sangre en la materia fecal en 19.

Solo se observaron más de 5 leucocitos y presencia de hematíes en el 46 % de las muestras testeadas que correspondía en la mayoría de los casos a cuadros de franca disentería. En el 7% (4/54) se encontraron asociaciones con otros enteropatógenos (*Shigella sonnei*<sup>1</sup>, *Shigella flexneri* 3<sup>1</sup>, *Aeromonas*<sup>1</sup> y *Escherichia coli* O55<sup>1</sup>).

El 7% (4/54) de los pacientes con aislamiento de *Campylobacter* presentaron diarreas que se prolongaron por más de 7 días.

El 91% (49) de los aislamientos correspondió a *Campylobacter jejuni* y el 9% (5) a *Campylobacter coli*.

En el período estudiado fue detectado un brote familiar aislándose *Campylobacter jejuni* de dos hermanitos no pudiéndose determinar cuál había sido la fuente de infección.

<i>Shigella</i> spp	89
<i>Campylobacter</i> spp	54
<i>Salmonella</i>	17
<i>Aeromonas</i>	11
<i>Escherichia coli</i> no O157	11
<i>Escherichia coli</i> O157	10
Total	192

N pacientes enrolados: 487.

N pacientes con hallazgo bacteriológico: 183.

N pacientes con hallazgos múltiples: 9

(2 enteropatógenos).

## DISCUSIÓN

En el presente estudio *Campylobacter* spp fue el segundo agente etiológico luego de *Shigella* spp, dentro de las gastroenteritis bacterianas, al igual que lo que ocurre en la mayoría de los países en vías de desarrollo<sup>10</sup> y a diferencia de los países desarrollados donde *Campylobacter* spp es la principal etiología.<sup>1</sup>

El mayor número de casos correspondió a menores de 2 años en concordancia con lo descrito en la literatura que es cuando habitualmente ocurre la primoinfección.<sup>2,11</sup>

En general las infecciones debidas a *Campylobacter jejuni* se asocian fundamentalmente a consumo de aves de corral y las de *Campylobacter coli* a carne de cerdo. En Buenos Aires, salvo en determinadas áreas rurales, el consumo de carne de cerdo no es tan frecuente y sí lo es el consumo de carne de pollo, esto explicaría la mayor frecuencia de aislamiento de *jejuni* con respecto a *coli*.

El 80% de los pacientes presentaron diarrea con sangre, dato que fue referido por la madre de los mismos, sin embargo en sólo el 46% de las muestras se observó reacción inflamatoria. Esto pudo deberse a una mala recolección de muestra por un lado, y por otro a que el hisopo pudiera absorber leucocitos y hematíes determinando que la observación microscópica sea poco sensible. La toma y tamaño de la muestra, el medio de transporte, la experiencia del operador son factores que están directamente relacionados con la sensibilidad del método. Namchamkin publica lo documentado por diversos autores quienes encuentran presencia de leucocitos en materia fecal entre un 25 y 80% de los casos de infección gastrointestinal debidas a *Campylobacter* confirmados por cultivo.<sup>8</sup>

Las cepas de *Campylobacter* son muy sensibles a la temperatura ambiente, a la luz, a la desecación y a componentes de la propia materia fecal, por eso es necesario emplear medios de transporte adecuados para optimizar su recuperación. Si bien el uso de hisopo en medio de transporte puede disminuir la sensibilidad del examen en fresco permite una mejor recuperación del microorganismo, motivo por el cual se priorizó el método más sensible para cultivar a los distintos microorganismos.

La mayoría de las infecciones debidas a *Campylobacter* autolimita en 4-6 días (cita), salvo el 5-10% que puede presentar recaídas

o formas que se prolongan,<sup>12</sup> en el presente estudio el 7% presentó diarreas de más de 7 días de evolución.

Al igual que la mayoría de las diarreas bacterianas, las provocadas por *Campylobacter* solo requieren de tratamiento antibiótico en muy pocas oportunidades. El tratamiento antibiótico solo estaría indicado para formas que se prolongan, fiebre alta, inmunosupresión, o cuando el paciente presenta más de ocho deposiciones diarias. En estos casos, la terapia temprana con antibióticos a los cuales las cepas sean sensibles, elimina rápidamente los microorganismos de la materia fecal y reduce los síntomas asociados con la infección.<sup>12,13</sup>

El C.L.S.I. (*Clinical Laboratory Standard Institute*) hasta la fecha no publica normas acerca de la realización de antibiograma por difusión. En situaciones especiales de pacientes que deban ser medicados lo indicado es realizar CIM (concentración inhibitoria mínima) por dilución en agar y también pueden aplicarse las técnicas del test de épsilon.

Ambas especies de *Campylobacter jejuni* y *Campylobacter coli* presentan sensibilidad variable a distintos antimicrobianos que incluyen Macrólidos, Quinolonas Fluoradas, Clo-ranfenicol, Nitrofuranos y Tetraciclinas. Las drogas de elección para su tratamiento son los macrólidos Eritromicina y Azitromicina. También podrían llegar a ser útiles las Quinolonas Fluoradas, pero su uso es controvertido ya que por un lado los organismos oficiales (FDA, ANMAT) no aprueban su uso en menores de 18 años, y por otro existe bastante bibliografía que avala su uso en pediatría. El problema que presentan las quinolonas fluoradas es la muy alta posibilidad de seleccionar cepas resistentes durante el tratamiento. Los estudios de vigilancia muestran que en muchas áreas geográficas la resistencia a estos antimicrobianos puede alcanzar el 80%.<sup>12,13</sup>

Los estudios de vigilancia de la sensibilidad de *Campylobacter* frente a Macrólidos, realizado en centros de referencia con fines epidemiológicos, han demostrado que la resistencia a estos antimicrobianos no supera el 5%.<sup>12,14,15</sup> Por lo tanto continúan siendo la droga de elección para el tratamiento empírico de los pocos casos de diarrea por *Campylobacter* que lo requieran.

Si bien las asociaciones con otros enteropatógenos, mostró una baja frecuencia deben ser tenidas en cuenta cuando son documentadas por cultivo, en aquellos pocos

pacientes que requieran tratamiento antibiótico. Actualmente Fosfomicina y Azitromicina serían efectivas según algunos investigadores contra ambas familias bacterianas. Sin embargo la C.L.S.I. no publica ni recomienda puntos de corte para estos dos antimicrobianos y Enterobacterias. Lo mismo ocurre para fosfomicina y *Campylobacter*.

Los casos de pacientes con Gullain Barré no fueron incluidos en este estudio debido a que los pacientes no tenían diarrea (todos con catarsis negativa) y por lo tanto no cumplían con los criterios de inclusión.<sup>16</sup>

## CONCLUSIONES

En la población estudiada las infecciones por *Campylobacter* mostraron ser una etiología importante dentro de las gastroenteritis bacterianas, constituyendo la segunda más frecuente luego de las infecciones por *Shigella* spp.

Las especies termófilas de *Campylobacter*, debido a la alta frecuencia hallada en la población estudiada, deberían investigarse en aquellas diarreas agudas que presenten: sangre, mas de 8 deposiciones diarias y/o compromiso del estado general.

El cultivo de *Campylobacter* spp muchas veces no tiene un impacto real sobre el paciente individual al igual de lo que ocurre con otros enteropatógenos, sin embargo es importante realizar vigilancia de su incidencia para que a nivel de salud pública, se implementen medidas a fin de detectar, controlar y eliminar posibles fuentes de infección.

## BIBLIOGRAFÍA

- Nachamkin I, Blaser MJ, Tompkins LS. Epidemiology of *Campylobacter jejuni* infections in the United States and other industrial nations. *Campylobacter jejuni: current and future trends*. Washington D.C. American Society for Microbiology 1992;9-19.
- Debruyne L., D. Gevers and P. Vandamme. Taxonomy of the family *Campylobacteraceae*, In I. Nachamkin, C. M. Szymanski, and M. J. Blaser (ed.), 3rd ed. ASM Press, Washington, DC. 2008;3-25.
- Gloria P. Heresi, Shahida Baqar y James R. Murphy en Nelson Tratado de pediatría. R.M. Parte XVII Enfermedades Infecciosas. Kliegman. *Campylobacter*, 194.
- Riny Janssen, Karen A. Krroglfelt, Shaun A. Cawthraw, et al. Host-pathogen interactions in *Campylobacter* infections: the host perspectives clinical microbiology reviews. 2008, 505-18.
- Kirpatrick B.D. and Tribble D.R. Update on human *Campylobacter jejuni* Infections. Current opinion in gastroenterology 2011; 27:1-7.
- Sean F. Atekruse, Norman J. Stern, Patricia I, et al. *Campylobacter jejuni*. An emerging food-borne pathogen. *Emerging Infectious Diseases* 1999, 5(1).
- Olson, C. K., S. Ethelberg, W. van Pelt, et al. Epidemiology of *Campylobacter jejuni* infections in industrialized nations. In I. Nachamkin, C. M. Szymanski, and M. J. Blaser (ed.). 3rd ed. ASM Press, Washington D.C. *Campylobacter* 2008; 163-189.
- Hines J, and Nachamkin I. Effective use of the clinical microbiology laboratory for diagnosing diarrheal diseases. *Clin. Infect. Dis.* 1996 23:1292-301.
- Collette Fitzgerald and Irving Nachamkin Manual of Clinical Microbiology 10<sup>th</sup> Edition. *Campylobacter* y *Arcobacter*. 2011; 53.
- Coker AO, Isokpehi RD, Thomas BN, et al. Human *Campylobacteriosis* in Developing Countries. *Emerg Infect Dis* 2002; 8:237-44.
- Centers for Disease Control. Preliminary Food Net data on the incidence of infections with pathogens transmitted commonly through food: 10 States 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 59:418-22.
- Blaser MJ and Engberg J. Clinical aspects of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* infections. In I. Nachamkin, C. M. Szymanski, and M. J. Blaser (ed.), *Campylobacter*, 3rd ed. ASM Press, Washington, DC. 2008,99-121.
- C Fitzgerald, J Whichard, and I Nachamkin. Diagnosis and antimicrobial susceptibility of *Campylobacter* species. In I. Nachamkin, C. M. Szymanski, and M. J. Blaser (ed.), *Campylobacter*, 3rd ed. ASM Press, Washington, DC. 2008; 227-43.
- J Engberg, FM Aarestrup, DE Taylor, et al, Nachamkin. Quinolone and macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *C. coli*: resistance mechanisms and trends in human isolates. *Emerg. Infect. Dis.* 2001; 7:24-34.
- A Gibreel, and DE Taylor. Macrolide resistance Gibreel, A., and D. E. Taylor. Macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. *J. Antimicrob. Chemother.* 2006; 58:243-55.
- Allos B.M. Association between *Campylobacter* infections and Guillain Barré syndrome. *J Infect Dis* 1997;176:S125-8.

TEXTO RECIBIDO MARZO 2014.

APROBADO MAYO 2014.

“La primera tarea de un profesor es la de enseñar a sus alumnos a aceptar los hechos incómodos. Quiero decir aquellos hechos que resultan incómodos para la corriente de opinión que esos alumnos comparten. Y para todas las corrientes de opinión, incluida la mía propia, existen hechos incómodos.”

Max Weber. La ciencia como vocación.