

Bacteriemia por *Campylobacter* spp. en niños

- María Eva García¹, Alejandra Mastroianni², Gabriela Pérez², María Laura Mariño¹, Claudia Hernández³, Ruth Vanesa Reijtman^{3*}

¹ Bioquímica especialista en Bacteriología Clínica.

² Técnica de Laboratorio.

³ Bioquímica especialista en Microbiología Clínica.

Servicio de Microbiología, Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Combate de los Pozos 1881. (1248) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

* Autora para correspondencia.

Resumen

La bacteriemia por *Campylobacter* spp. es infrecuente y ocurre principalmente en pacientes inmunocomprometidos. El objetivo de este trabajo retrospectivo fue describir los casos de bacteriemia por *Campylobacter* registrados entre enero de 2014 y septiembre de 2020 en niños admitidos en el hospital. Se documentaron sus datos demográficos y clínicos y los datos microbiológicos de los aislados. Los hemocultivos se procesaron en Bact/Alert 3D®, la identificación bacteriana se realizó por espectrometría de masas y la sensibilidad antimicrobiana por difusión con discos. Se registraron 21 aislamientos de *Campylobacter* (n): *Campylobacter jejuni* (16), *Campylobacter upsaliensis* (3), *Campylobacter coli* (1) y *Campylobacter ureolyticus* (1). Todos fueron sensibles a meropenem, el 88% a eritromicina y el 27% a ciprofloxacina. Los pacientes tenían una mediana de edad de 34 meses y el 67% algún tipo de inmunocompromiso. El 81% presentó fiebre y el 33% gastroenteritis. Se destaca la importancia de la sospecha de este microorganismo en hemocultivos de pacientes inmunosuprimidos.

Palabras clave: Bacteriemia; *Campylobacter* spp.; Pediatría

Campylobacter spp. bacteremia in children

Abstract

Bacteremia due to Campylobacter spp. is an uncommon infection. It occurs mainly in immunocompromised patients. The objective of this retrospective study was to describe the cases of Campylobacter's bacteremia registered between January 2014 and September 2020 in children admitted to the hospital. Demographic, clinical and microbiological data were recorded. Blood cultures were processed in Bact/Alert 3D®, bacterial identification was performed by mass spectrometry and antimicrobial susceptibility by the disk diffusion method. Twenty-one Campylobacter isolates were recorded: Campylobacter jejuni (16), Campylobacter upsaliensis (3), Campylobacter coli (1), and Campylobacter ureolyticus (1). All of them were susceptible to meropenem, 88% to erythromycin, and 27% to ciprofloxacin. Median age of the patients was 34 months. Sixty seven percent carried some kind of immunocompromise. Fever and gastroenteritis was present in 81% and 33% of the patients respectively. The importance of suspecting this microorganism in blood cultures from immunocompromised patients is highlighted.

Keywords: Bacteremia; *Campylobacter* spp.; Pediatrics

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957 (impresa)

ISSN 1851-6114 (en línea)

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

Bacteremia por *Campylobacter* spp. em crianças

Resumo

Bacteremia por Campylobacter spp. é infrequente e ocorre principalmente em pacientes imunocomprometidos. O objetivo deste trabalho retrospectivo foi descrever os casos de bacteremia por *Campylobacter* registrados entre janeiro de 2014 e setembro de 2020 em crianças internadas no hospital. Os dados demográficos e clínicos dos pacientes e os dados microbiológicos dos isolados foram registrados. As hemoculturas foram processadas em Bact/Alert 3D®, a identificação bacteriana foi realizada por espectrometria de massas e a sensibilidade antimicrobiana por difusão com discos. Foram registrados 21 isolados de *Campylobacter* (n): *Campylobacter jejuni* (16), *Campylobacter upsaliensis* (3), *Campylobacter coli* (1) e *Campylobacter ureolyticus* (1). Todos foram sensíveis a meropenem, 88% a eritromicina e 27% a ciprofloxacina. Os pacientes tinham uma mediana de idade de 34 meses e 67% apresentavam algum tipo de imunocomprometimento. Apresentaram febre 81% e 33% gastroenterite. Destaca-se a importância da suspeita desse microorganismo em hemoculturas de pacientes imunossuprimidos.

Palavras-chave: Bacteremia; *Campylobacter* spp.; Pediatria

Introducción

El género *Campylobacter* spp. incluye bacilos gram negativos, espiralados o curvos, flagelados, que miden alrededor de 0,2 a 0,8 por 0,5 a 5 µm. Presentan una movilidad característica y son bacterias de crecimiento lento. La mayoría de sus especies desarrollan en atmósfera microaeróbica (~5% de O₂) enriquecida con H₂ y CO₂. Son capaces de desarrollar a 37 °C, pero algunas especies tienen una temperatura óptima de crecimiento de 42 °C. Para su aislamiento a partir de materia fecal se utilizan medios de cultivo selectivos que contienen sangre y una combinación de antibióticos que inhiben la microbiota acompañante, con un tiempo de incubación de 48 h (1). El género está constituido por especies de naturaleza zoonótica y de distribución ecológica diversa; son capaces de colonizar al hombre y a los animales. En los últimos tiempos, *Campylobacter* se estableció como el agente etiológico más frecuente de gastroenteritis en todo el mundo, que afecta a todos los grupos etarios de ambos sexos, pero es predominante en los primeros cinco años de vida (2). Puede producir también enfermedades extraintestinales (principalmente las especies *Campylobacter jejuni* y *Campylobacter coli*), dentro de las cuales la bacteriemia puede afectar a huéspedes de diferentes edades, pero con mayor riesgo a aquellos con la inmunidad alterada (3) (4).

El objetivo de este trabajo fue presentar una serie de casos de bacteriemias por *Campylobacter* spp. en pacientes pediátricos durante un período de 7 años.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo entre el 1 de enero de 2014 y el 30 de septiembre de 2020.

Se incluyeron todos los pacientes atendidos en esta institución con aislamiento de *Campylobacter* spp. a partir de hemocultivos. Se registraron los datos demográficos y clínicos de los pacientes a partir de las historias clínicas informatizadas y los datos microbiológicos de los aislados a partir de los resultados del Laboratorio de Microbiología. A cada paciente se le tomaron dos muestras para hemocultivo que se inocularon en una botella pediátrica aeróbica (BACT/ALERT PF Plus®, Biomérieux Argentina) y en una botella anaeróbica (BACT/ALERT FN Plus®, Biomérieux Argentina). Las botellas se incubaron en un sistema Bact/Alert 3D® (Biomérieux Argentina) por un tiempo de 5 y 7 días respectivamente.

En los hemocultivos positivos donde no se observaron microorganismos en la coloración de Gram con safranina como contracolorante, se realizó una observación en fresco, colocando una gota de caldo del hemocultivo entre porta y cubreobjetos; posteriormente se realizó la coloración de Gram, usando fucsina como contracolorante por un tiempo no menor de dos minutos. Para todos los hemocultivos positivos, se realizaron subcultivos a ciegas en agar chocolate y agar Columbia con 5% de sangre de carnero y se incubaron hasta 72 h en estufa a 37 °C con atmósfera microaeróbica (5% de CO₂). Ante la sospecha de *Campylobacter* se realizó también un subcultivo en medio de Skirrow modificado (5) y se incubó 48 h a 42 °C en jarra con generadores de microaerobiosis (Anaerocult C; Merck Argentina).

La identificación bacteriana se realizó por espectrometría de masas (MALDI-TOF MS) con Vitek MS® (Biomérieux Argentina) y la sensibilidad se determinó mediante el método de difusión con discos en agar Muller Hinton con 5% de sangre ovina; se consideraron los puntos de corte del CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*) de eritromicina y ciprofloxacina para *Campylobacter* y de meropenem para enterobacterias (6) (7).

Resultados

Se documentaron 21 aislamientos de *Campylobacter* spp. en igual número de pacientes, que representaron el 0,5% del total de los hemocultivos positivos con bacilos gram negativos identificados en el período de estudio. Dieciséis correspondieron a *Campylobacter jejuni*; 3 a *Campylobacter upsaliensis*; 1 a *Campylobacter coli* y 1 a *Campylobacter ureolyticus*. Catorce aislamientos se recuperaron de botellas aeróbicas y 7 de botellas anaeróbicas. El tiempo de detección en el equipo Bact/Alert 3D fue entre 29,9 y 98,3 h (mediana: 45,5 h).

Diecinueve aislados se encontraban viables para el estudio de la sensibilidad antimicrobiana; todos fueron sensibles a meropenem. Catorce de 16 aislados fueron sensibles a eritromicina y 4 de 15 a ciprofloxacina.

Los pacientes afectados tenían una mediana de 34 meses de edad, 14 (67%) tenían algún tipo de inmunocompromiso, 5 (23%) presentaban otra enfermedad de base y 2 (10%) no tenían comorbilidades al momento del diagnóstico. Siete pacientes (33%) presentaron antecedentes de gastroenteritis y 17 (81%) fiebre con o sin foco conocido. Los datos se detallan en la Tabla I. En 4 de 18 pacientes, en quienes se realizó cultivo de materia fecal, se aisló *C. jejuni*, al igual que en sus respectivos hemocultivos. Todos los pacientes fueron tratados con meropenem en dosis intravenosa de 60 mg/ kg/ día y completaron 10

días de tratamiento. Veinte pacientes (95%) evolucionaron favorablemente y un paciente (5%), con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda con afectación en el sistema nervioso central, que cursaba su tratamiento quimioterápico en fase de inducción, con 2 series de hemocultivos de control sin desarrollo microbiano, falleció 12 días después de la bacteriemia por *C. jejuni*.

Discusión y Conclusiones

La recuperación de *Campylobacter* spp. a partir de cultivos de muestras de sangre representó en este estudio un porcentaje muy bajo del total de hemocultivos con aislamientos de bacilos gram negativos, lo cual coincide con otras publicaciones (8).

En la serie estudiada la mayoría de los aislamientos de *Campylobacter* spp. desarrollaron en botellas aeróbicas; no obstante, es importante considerar que, en muestras de sangre, conviene inocular en ambos tipos de botellas, ya que *Campylobacter fetus* crece mejor en frascos anaeróbicos y *C. jejuni* y *C. coli* en frascos aeróbicos (1). *Campylobacter* es un microorganismo de crecimiento lento; en los equipos automatizados el tiempo de detección es variable; en este estudio, la mediana del tiempo de detección superó las 45 h, lo cual coincide con estudios previos (3) (4).

Tabla I. Características clínicas de los pacientes con bacteriemia por *Campylobacter* spp. Período enero 2014 – septiembre 2020.

Pacientes según su enfermedad de base (n)	Pacientes con diagnóstico de gastroenteritis (n)	Pacientes con fiebre (n)
Pacientes inmunosuprimidos [n=14 (67%)]		
Enfermedades oncohematológicas* (8)	2	8
Trasplantados** (4)	3	3
Recién nacido (1)	0	1
Talasemia/paciente esplenectomizado (1)	0	1
Pacientes con otras enfermedades de base [n=5 (23%)]		
Síndrome de Cloves (1)	0	1
Atresia de vías biliares (1)	0	1
Fibrosis quística (1)	0	1
Cardiopatía congénita (1)	1	0
Encefalopatía crónica no evolutiva (1)	1	0
Pacientes sin enfermedad de base [n=2 (10%)]	0	1
Total n=21	7	17

* Leucemia linfoblástica aguda (7), leucemia mieloblástica aguda (1).

** Trasplante hepático (3), trasplante de células hematopoyéticas (1).

Las bacteriemias por *Campylobacter* spp. pueden presentarse en pacientes vulnerables y debutar como cuadros febriles, en presencia o ausencia de diarrea (9). En este estudio menos de la mitad de los pacientes presentó síntomas gastrointestinales, aunque la mayoría tenía fiebre al momento de la consulta. Si bien algunos estudios han demostrado que *C. jejuni* puede aislarse de hemocultivos de pacientes jóvenes sin enfermedades subyacentes (10), la mayoría de los episodios bacteriémicos se detectan predominantemente en pacientes inmunodeprimidos (4) (8) (11), así como se observó en la presente serie de casos.

La mortalidad asociada al diagnóstico de bacteriemia por *Campylobacter* spp. oscila entre el 10 y el 20% (2) (9). No obstante, en este estudio la mayoría de los pacientes evolucionaron favorablemente; solo un paciente falleció, en el cual la bacteriemia no pudo establecerse como causa directa de la muerte.

Un estudio de vigilancia de bacteriemias por *Campylobacter* spp. realizado en el Reino Unido durante 11 años, mostró que el 89% de los aislados pertenecían a las especies *C. jejuni* o *C. coli* (12). Otro estudio realizado en Finlandia entre 1998 y 2007, de igual manera indicó que esas dos especies fueron las aisladas con mayor frecuencia (9) y en una serie de casos presentada en España en 2013, *C. jejuni* también fue la especie predominante (13). Todos estos datos coinciden con los presentes resultados, donde *C. jejuni* fue la especie aislada con mayor frecuencia.

Las infecciones intestinales generalmente son autolimitadas y curan espontáneamente. Cuando es necesario indicar tratamiento para *Campylobacter*, los antibióticos de elección son eritromicina o azitromicina, especialmente en niños. Para adultos, si el aislamiento es sensible, se recomienda también ciprofloxacina. En muchos países se ha demostrado la existencia de cepas resistentes a dichos antibióticos, por lo que se recomienda determinar el perfil de sensibilidad de cada aislado (1).

Los datos disponibles sobre la sensibilidad antimicrobiana de los aislamientos sanguíneos son escasos, pero indican que la resistencia a las fluoroquinolonas es común y que, en ocasiones, se observa resistencia a los macrólidos. En general el patrón de sensibilidad antimicrobiana parece reflejar el de los aislamientos fecales en el país. A pesar del reducido número de aislados disponibles para las pruebas de sensibilidad en este estudio, se detectó una mayor resistencia a eritromicina (12%) y ciprofloxacina (73%) en los *Campylobacter* spp. obtenidos de hemocultivos, comparados con los provenientes de materia fecal registrados por la Red WHO-NET de Vigilancia a los Antimicrobianos de la Argentina, que mostró una resistencia de alrededor del 5% para eritromicina y del 60% para ciprofloxacina durante los años 2014 y 2020 (14), aunque no se determinó si estos mayores niveles de resistencia son estadísticamente significativos.

Estos niveles de resistencia, más elevados para ciprofloxacina que para eritromicina, están en concordancia con los datos obtenidos por otros autores de España (8) y Canadá (15).

Si bien en este trabajo se realizaron los subcultivos en el medio de Skirrow modificado y se utilizaron generadores de microaerobiosis, algunos estudios describen el desarrollo de *Campylobacter* en subcultivos utilizando agar sangre de carnero al 5%, por el método de la vela, e incubado a 35 °C (4), pero esta metodología no asegura el correcto crecimiento de estos microorganismos en todas las oportunidades. En nuestra experiencia, en ninguno de los casos desarrolló *Campylobacter* bajo esas condiciones.

Los casos de bacteriemia asociada a *Campylobacter* spp. a menudo están subdiagnosticados (2) (3). La búsqueda de este género en cultivos de materia fecal puede ser sencilla, cuando se lo piensa como agente etiológico frecuente de gastroenteritis y se utilizan medios de cultivo selectivos y diferenciales para su desarrollo, pero a partir de hemocultivos su detección representa un desafío. Su pequeño tamaño, que muchas veces pasa inadvertido en la coloración de Gram, las condiciones especiales que necesita para su crecimiento en los subcultivos y la subestimación de este microorganismo como productor de bacteriemias pueden dificultar su detección. Por lo tanto, se sugiere que en aquellos hemocultivos positivos por el método automatizado donde no se observan microorganismos en la coloración de Gram, se realice una observación en fresco para buscar elementos de muy pequeño tamaño, con un desplazamiento helicoidal, muy veloz, por todo el campo, característico de estos microorganismos. Otra opción es realizar una coloración de Gram con fucsina como contracolorante, donde podrán observarse los bacilos gram negativos pequeños, pleomórficos y espiralados.

Debido a que la detección de estos microorganismos en la observación microscópica depende de la experiencia del observador, también se sugiere que en aquellos casos donde, aún con el uso de todas estas herramientas, no se observen microorganismos, se realicen subcultivos a ciegas respetando las condiciones de crecimiento descritas previamente, necesarias para la recuperación de *Campylobacter* spp., principalmente en cuadros febriles sin foco en pacientes inmunocomprometidos.

Se destaca la importancia de la sospecha de este microorganismo en los hemocultivos positivos de pacientes inmunocomprometidos febriles, aún en ausencia de síntomas gastrointestinales y la relevancia de determinar el perfil de sensibilidad, por la creciente emergencia de cepas resistentes a los antibióticos de elección.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Dra. Lidia Casimir y al Dr. Carlos Roldan por la transmisión generosa de sus conocimientos y experiencias.

Fuentes de financiación

Este estudio no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiación del sector público, comercial o sin fines de lucro.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés respecto de este trabajo.

Correspondencia

Bioq. RUTH VANESA REIJTMAN
Combate de los Pozos 1881
(1245) CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES, Argentina
Correo electrónico: rvreijtman@gmail.com

Referencias bibliográficas

- Fernández H, Roldan CD. Familia *Campylobacteraceae*. En: Lopardo H, Predari SC, Vay C, editores. Manual de Microbiología Clínica de la Asociación Argentina de Microbiología, Volumen I, Bacterias de importancia clínica, Parte IIc.4. Bacilos gram negativos exigentes, Capítulo IIc.4.6, p. 246-91.
- Kaakoush NO, Castaño-Rodríguez N, Mitchell HM, Man SM. Global epidemiology of *Campylobacter* infection. Clin Microbiol Rev 2015; 28 (3): 687-720.
- Louwen R, Van Baarlen P, Van Vliet A, Van Belkum A, Hays J, Endtz H. *Campylobacter* bacteremia: a rare and under-reported event? Eur J Microbiol Immunol 2012 Mar; 2 (1): 76-87.
- Paucar MC, Ugarte SG, Gonzales Escalante E. Bacteriemia por *Campylobacter coli* en paciente con inmunodeficiencia primaria. An Fac Med 2014; 75 (4): 379-80.
- Skirrow MB. *Campylobacter* enteritis: a "new" disease. Br Med J 1977 Jul 2; 2 (6078): 9-11.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for antimicrobial dilution and disk susceptibility testing of infrequently isolated or fastidious bacteria. M45 supplement, 3rd edition. CLSI, Wayne, PA, EE.UU. 2015.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. M100 supplement, 30th edition. CLSI, Wayne, PA, EE.UU., 2020.
- González-Abad MJ, Alonso-Sanz M. Incidencia y sensibilidad de *Campylobacter jejuni* en pacientes pediátricos: implicación en bacteriemia. Rev Esp Quimioter 2013; 26 (2): 92-6.
- Fica A, Porte L, Braun S, Veas N, Pavez C, Dabanch J, et al. Bacteriemias e infección endovascular por *Campylobacter* spp: nuestra experiencia en un cuarto de siglo de historia. Rev Chil Infect 2011; 28 (3): 211-6.
- 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 (8): e99-e106.
- Ramírez I. Case report: *Campylobacter jejuni* bacteremia in a patient with asplenia and enteritis. IDCases 2019 May 9;17: e00555.
- Skirrow MB, Jones DM, Sutcliffe E, Benjamin J. *Campylobacter* bacteremia in England and Wales, 1981–91. Epidemiol Infect 1993 Jun; 110 (3): 567-73.
- Hernández Vidal M, Trasancos Escura C, Martín Cascón M, Meseguer Noguera R, Page del Pozo M, Casañ López C, et al. Análisis descriptivo de una serie de casos de pacientes con bacteriemia por *Campylobacter* en el período de 8 años. Rev Clin Esp 2013; 213: 215.
- Vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos Red WHONET Argentina: 2010-2019. Servicio Antimicrobianos, Laboratorio Nacional-Regional de Referencia en Resistencia a los Antimicrobianos - OPS. Centro Colaborador de OMS en Vigilancia de Resistencia a los Antimicrobianos. Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas -ANLIS- "Dr. Carlos G Malbrán". Disponible en: <http://antimicrobianos.com.ar/category/resistencia/>. Fecha de acceso: 28 de octubre de 2020.
- Riley A, Eshaghi A, Olsha R, Allen V, Patel S. Antibiotic susceptibility of clinical isolates of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* in Ontario, Canada during 2011–2013. Diagn Microbiol Infect Dis 2015 Nov; 83 (3): 292-4.

Recibido: 3 de diciembre de 2020

Aceptado: 10 de febrero de 2021