

# Gastroenteritis por *Campylobacter* en niños. Conceptos Actuales

## Gastroenteritis by *Campylobacter* in children. Current Concepts

Carmencita Alonso-Pérez<sup>1</sup>  
Adriana Alcántara-Salinas<sup>1</sup>  
Vianey Escobar-Rojas<sup>1</sup>  
Martha Patricia Ramírez-Sandoval<sup>1</sup>  
Manuel Ulises Reyes-Hernández<sup>1</sup>  
Martín Guerrero-Becerra<sup>1</sup>  
María Elena Vargas-Mosso<sup>1</sup>

Rafael Hernández-Magaña<sup>1</sup>  
Socorro Azarel Anzures-Gutiérrez<sup>1</sup>  
Lucía Leonor Cuevas-López<sup>1</sup>  
Andrew Comas-García<sup>2</sup>  
Katy Lizeth Reyes-Hernández<sup>1</sup>  
Ulises Reyes-Gómez<sup>1</sup>

### RESUMEN

*Campylobacter* es un pequeño bacilo Gram negativo; dentro de este género se encuentran *Arcobacter* y *Helicobacter*. Causa una infección intestinal en humanos que suele leve y autolimitada. Varias especies animales la transmiten, pero las aves de corral son las principales causantes de la enfermedad. Los síntomas suelen ser autolimitados en pacientes inmunocompetentes, aunque en pacientes con alguna morbilidad ésta puede tener complicaciones y poner en peligro la vida. El síndrome de Guillain-Barré sigue siendo una complicación frecuente aun en pacientes sin morbilidad previa. El mantenimiento de una adecuada hidratación y la corrección electrolítica deben ser el foco de la terapia. No se necesitan antibióticos en la mayoría de los casos de gastroenteritis por *Campylobacter*. Las medidas de prevención primaria, que incluyen principalmente el lavado de manos, son una manera sencilla de evitar la enfermedad.

**Palabras clave:** *Campylobacter*, niños, gastroenteritis, síndrome de Guillain-Barré, prevención.

Fecha de recepción: 30/09/2019

Fecha de aceptación: 20/09/2019

1 Grupo de Investigación Clínica en la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica (AMIP).

2 Departamento de Microbiología y Centro de Investigación en Ciencias de la Salud y Biomedicina, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de San Luis Potosí (UASLP).

Correspondencia: Dr. Ulises Reyes Gómez, Unidad de Investigación en Pediatría, Instituto San Rafael, Anáhuac, # 460, Col. Tequisquiapan, C. P. 78250, San Luis Potosí. Teléfono: 951 5 47 21 65. Correo electrónico: reyes\_gu@yahoo.com

Conflicto de intereses: ninguno. Financiamiento: ninguno.

## ABSTRACT

Campylobacter is a small Gram negative bacillus, within this genus are *Helicobacter* and *Arcobacter*. It is a cause of intestinal infection in humans. Campylobacter infection is usually mild and self-limited, it is usually self-limiting in immunocompetent patients, but in patients with some morbidity it can have complications and endanger life. Guillain-Barre syndrome continues to be a frequent complication even in patients without previous morbidity. Maintaining adequate hydration and electrolyte correction should be the focus of therapy. Antibiotics are not needed for most cases of Campylobacter gastroenteritis. Primary prevention measures that mainly include a simple way to avoid the disease.

**Keywords:** Campylobacter, children, gastroenteritis, Guillain-Barre syndrome, prevention.

## INTRODUCCIÓN

*Campylobacter* es un pequeño bacilo Gram negativo. Fue identificado como causa de abortos en el ganado a principios del siglo XX; décadas después el organismo fue reportado como una causa probable de enfermedad en personas. En 1973, el género *Campylobacter* fue designado, aunque hasta 1980 se consideró una causa de infección en humanos.<sup>1</sup>

Dentro de este género se encuentran *Arcobacter* y *Helicobacter*: el primero es causa de infección intestinal en humanos; *Helicobacter pylori* es causa de gastritis y enfermedad ulcerosa, además, diferentes especies de *Helicobacter* causan infección gastrointestinal.<sup>2,3</sup>

La infección por *Campylobacter* es una importante causa de diarrea aguda a nivel mundial; la bacteria también puede producir enfermedades sistémicas. La enteritis por *Campylobacter* suele ser causada por *Campylobacter jejuni* o *Campylobacter coli*.<sup>4,5</sup> La bacteria habita el tracto intestinal de una amplia gama de hospederos, tales como perros, cerdos, ovejas, ganado y, en particular, aves de corral; la contaminación de estas fuentes puede conducir a enfermedades transmitidas por los alimentos. La infección por *Campylobacter* también se puede transmitir a través del agua y por el contacto directo con animales o con productos de origen animal.<sup>6,7</sup>

Las infecciones asociadas a las diferentes especies de *Campylobacter* y organismos relacionados son observadas frecuentemente entre individuos de bajo nivel socioeconómico y en países en desarrollo. La bacterie-

mia ha sido reportada en niños desnutridos con diarrea y pacientes con inmunodeficiencia.<sup>4,8</sup>

### Microbiología

La taxonomía de este género ha cambiado dramáticamente desde su descubrimiento en 1963 por Sebald y Véron. Actualmente comprende 25 especies, dos especies provisionales y ocho subespecies.<sup>9</sup>

Una característica común de estas bacterias es su capacidad de adaptación para colonizar la superficie mucosa del tracto gastrointestinal y genital. Esta adaptación está dada por su morfología: la combinación de una forma en espiral y largos flagelos polares que le permiten una rápida motilidad y una forma en “sacacorchos” que le otorga la facilidad de penetrar la mucosa.<sup>1,7,9</sup>

Muchos miembros de este género son microaerófilos o parcialmente anaerobios, y pueden sufrir una transformación en formas cocoides cuando son expuestos a condiciones adversas, especialmente oxidación; parecen formas degenerativas, pero pueden ser capaces de sobrevivir por largo tiempo al adquirir esta forma. Algunos *Campylobacter* pueden sobrevivir en agua fría por varias semanas, aun meses y no necesariamente en forma cocoide. En general, estas bacterias son frágiles y fácilmente destruidas por calor, desecación, acidificación y desinfectantes.<sup>9</sup>

### Especies de *Campylobacter*

Muchas especies de *Campylobacter* (*Campylobacter* atípicos) han sido reconocidas como causa de infección en humanos. Estos organismos se han aisla-

do a partir de muestras de heces, gracias a de métodos de filtración y medios de cultivo libres de antibiótico.<sup>10</sup> Actualmente existen especies de *Campylobacter spp.*, denominadas emergentes, que incluyen: *Campylobacter concisus*, *Campylobacter upsaliensis*, *Campylobacter lar* y *Campylobacter ureolyticus*. Las dos primeras son las especies emergentes que de manera más predominante se aíslan a partir de pacientes con diarrea. No todas las especies se consideran patógenos emergentes debido a que algunas son de reciente identificación y, por lo tanto, no se sabe cuál es su relevancia clínica ni su potencial patogénico.<sup>4,11</sup> El reconocimiento de la emergencia de ciertas especies de *Campylobacter spp.*, en las enfermedades gastrointestinales se debe, en gran parte, a la capacidad de aislar y detectar estas bacterias en el tracto gastrointestinal mediante técnicas de biología molecular, metodologías de aislamiento innovadoras, además del entendimiento de las necesidades nutricionales y condiciones de crecimiento de estos microorganismos.<sup>4</sup> Sin embargo, las especies de *Campylobacter* asociadas a enfermedad en humanos son *Campylobacter jejuni* y *Campylobacter coli*, como los principales agentes causales de enteritis secundaria a *Campylobacter*.

*C. jejuni* tiene 2 subespecies: *C. jejuni* subsp. *jejuni* y *C. jejuni* subsp. *doylei*, este último es menos común y de difícil crecimiento.<sup>4</sup>

### Diagnóstico por laboratorio

El estándar de oro para el aislamiento de *Campylobacter* en muestras de pacientes es el cultivo, no obstante, es posible su identificación a través del examen microscópico en fresco de las heces fecales de pacientes con enfermedad diarreica aguda (campo oscuro, contraste de fases o tinciones), esto tiene menos sensibilidad que el aislamiento en un cultivo (50% vs 94%) y no es usado en forma rutinaria.

*C. jejuni* se observa como un bacilo Gram negativo delgado y curvo. La microscopia directa de muestras de heces puede revelar eritrocitos y/o neutrófilos, los cuales están presentes en 75% de los pacientes con enteritis secundaria a *Campylobacter*.<sup>1,4,11</sup>

Los cultivos de *Campylobacter spp.* deben ser realizados usando medios selectivos e incubados con una mezcla de gas de 5 a 10% de oxígeno, 1 a 10% de CO<sub>2</sub> e idealmente un porcentaje de hidrógeno. La temperatura de incubación para *C. jejuni* y *C. coli* es de 42° a 43°C, como resultado de esto, el término de termófilos es aplicado para estas especies.<sup>12</sup>

La inoculación en medios de cultivo sólidos es adecuada para el cultivo de evacuaciones diarreicas, debido a que presentan un número elevado de bacterias, sin embargo, se requieren medios de cultivo líquidos enriquecidos cuando no se cuenta con evacuaciones recientes o son evacuaciones sólidas para la identificación de portadores.<sup>1</sup>

### Patogénesis

Las bacterias y la sensibilidad del huésped implicadas en la patogénesis y susceptibilidad a la infección por *Campylobacter*, han sido identificadas.

**1. Factores bacterianos.** Varios factores contribuyen a la capacidad de *Campylobacter* para producir enfermedad, incluyendo:

- Número de bacterias ingeridas
- Virulencia de la cepa infectante
- Inmunidad del huésped

Estudios en voluntarios identificaron que la dosis infectante puede ser tan baja como 500 bacterias. Dosis altas (9,000 bacterias) fueron necesarias para producir enfermedad en 50% de los sujetos. *Campylobacter* es sensible a la acidez gástrica, por lo que la medicación previa para reducir la acidez gástrica predispone a la infección, así también los pacientes que utilizan inhibidores de la bomba de protones.<sup>9,12</sup> Los mecanismos por los cuales *Campylobacter* es capaz de lesionar e invadir el epitelio intestinal son complejos, pero son facilitados por la presencia de flagelos, plásmidos de alto peso molecular, adhesinas superficiales y factores quimiotácticos. *Campylobacter* posee filamentos semejantes a fimbrias que favorecen su adhesión y lesión a las células del epitelio intestinal. Los flagelos le dan la capacidad de motilidad

y quimiotaxis necesaria para que *C. jejuni* pueda colonizar el tracto intestinal.<sup>4</sup> Los flagelos están implicados en la secreción de proteínas que favorecen la invasión. Los flagelos de *Campylobacter* no promueven la producción de citocinas proinflamatorias, tales como Interleucina 8 (IL-8), por ende, se sugiere que las flagelinas juegan un papel importante en la capacidad de *Campylobacter* para evadir la respuesta inmunológica innata. Los plásmidos de alto peso molecular incrementan la capacidad de invasión de *C. jejuni*. Los plásmidos pVir han sido identificados en muestras de heces sanguinolentas. Así también, se han encontrado proteínas de superficie (PEB1, CadF), que favorecen la colonización e invasión de las células epiteliales intestinales.<sup>1,13</sup> Bajos niveles de enterotoxinas han sido observados *in vitro*, pero la producción no ha sido demostrada *in vivo*, por consiguiente, las enterotoxinas no parecen jugar un papel importante en la patogénesis de *Campylobacter*.

2. **Curso de la enfermedad.** Después de un periodo de incubación de 3 días (rango de 1 a 7 días), la infección se establece en yeyuno e íleo, posteriormente en colon y recto. Un inoculo grande está asociado a un periodo de incubación menor y a una enfermedad más severa. Histológicamente, se observa inflamación aguda de la mucosa con edema, infiltración celular de la lámina propia y formación de abscesos en las criptas. Estos hallazgos son indistinguibles de los causados por *Salmonella* y *Shigella*.<sup>5,11</sup>
3. **Respuesta inmune del huésped.** Mecanismos inmunes humorales están implicados en la protección de la infección por *Campylobacter*. Los anticuerpos séricos (IgA, IgG e IgM) alcanzan un máximo de 2 a 4 semanas post infección y disminuyen posteriormente.

**Tabla 1.** Algunos factores de virulencia del *Campylobacter jejuni*<sup>9</sup>

Factor de virulencia	Papel que desempeña en el mecanismo de patogenicidad
	Motilidad, adherencia, colonización del hospedero, secreción e invasión
Presencia de flagelos	Secreción de proteínas: Cia ( <i>Campylobacter</i> , antígenos de invasión, FlaC (invasión en algunas cepas), FspA2 (proteína flagelar, inducción de muerte apoptótica)
Cápsula	CPS (polisacárido capsular de <i>C. jejuni</i> ). La ausencia de cápsula afecta la adherencia, resistencia al suero y reduce la colonización en hurones ( <i>in vitro</i> )
Lipopolisacárido (LPS)	Actividad endotóxica típica
Producción de proteínas citotóxicas	Intervienen en el desarrollo clínico de la enfermedad
Toxinas extracelulares	Actividad citopática y enterotoxinas clásicas parecidas a las de <i>E. coli</i> .
Toxina distentora citoletal (CDT, cytolethal distending toxin)	Codificada por 3 genes (cdtA, cdtB, cdtC). Ocasiona distensión de la célula y provoca su muerte, que se observa con el plegado y la desintegración de la membrana celular y núcleo fragmentado.
Plásmido pVir	Codifica para un sistema de secreción tipo IV (SSTIV) que participa en la invasión celular y patogenicidad.
Gen hipO	Codifica para una hipuricasa, principal gen para la identificación de cepas

La respuesta humoral juega un papel importante en limitar la progresión de la enfermedad, esto se ha observado en pacientes con hipogammaglobulinemia, quienes presentan un curso más prolongado y severo de la enfermedad diarrea por *Campylobacter*. El papel del mecanismo celular inmune en este tipo de infecciones es incierto. Sin embargo, los pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH) presentan una enfermedad diarrea más severa y persistente, incluso pueden presentar infecciones extraintestinales por *Campylobacter*. Por lo anterior, se entiende que la inmunidad mediada por células puede conferir protección contra esta infección.<sup>4,8,12</sup>

### Epidemiología

La campylobacteriosis es una infección de distribución mundial. En el 2006, la incidencia de las infecciones por *Campylobacter* en Estados Unidos era de 12.7 por cada 100,000 personas; en el 2016, fue de 11.8 infecciones por cada 100,000 personas. Al comparar estos datos con los que fueron presentados entre 1996 y 1998, se observó una disminución de 30%, según la FoodNet (Foodborne Diseases Active Surveillance Network), así también se reportó que las tasas de incidencia varían en los diferentes estados, de los cuales los más afectados son los del Oeste; la tasa de infección es tres veces mayor en California que en Tennessee.<sup>5</sup>

Las tasas de incidencia en países subdesarrollados fluctúan entre 5% y 20%. Se ha estimado que hay, aproximadamente, entre 40,000 y 60,000 casos reportados en menores de 5 años. En los países desarrollados, los casos observados son de 300 por cada 100,000 habitantes.<sup>13</sup>

En México, se desconoce su impacto en la salud y son escasos los informes sobre la campylobacteriosis en animales para abasto, aun cuando nuestro país es considerado como uno de los principales productores de pollo y huevo en el mundo. De las infecciones entéricas causadas por *Campylobacter*, el *C. jejuni* es el responsable de entre 80 y 85%; en segundo lugar, se encuentra *C. coli* con 10 a 15% de infección.<sup>9</sup>

Tanto la diarrea como el síndrome de Guillain-Barré causados por el *C. jejuni* tienen impacto social, ya que tanto niños como adultos y ancianos de ambos sexos pueden verse afectados.<sup>14,15</sup>

En México, el síndrome de Guillain Barré es la causa más frecuente de parálisis en menores de 15 años. Diversos estudios han confirmado que algunos pacientes con este síndrome han tenido infección por el *C. jejuni*.<sup>9</sup> Este síndrome se ha llegado a correlacionar con una infección previa por esta bacteria hasta en 40% de los casos, por consiguiente, a los enfermos se les realizan determinaciones serológicas en busca de anticuerpos contra el *Campylobacter*.<sup>14,15</sup>

### Manifestaciones clínicas

Las características clínicas de la enteritis por *Campylobacter* debido a *C. jejuni* y *C. coli* son clínicamente indistinguibles entre sí y con otras enfermedades debidas a otras bacterias patógenas, como *Salmonella* o *Shigella*.<sup>16</sup> En adultos el período promedio de incubación es de tres días (con un rango de uno a siete días). Los síntomas tempranos incluyen la aparición repentina de dolor abdominal y diarrea. En alrededor de un tercio de los casos hay un periodo prodrómico caracterizado por fiebre alta, acompañada de calosfríos, artralgias, mareos y, en ocasiones, delirio; puede durar un día (rara vez dos o tres días), antes del inicio de los síntomas gastrointestinales. Los pacientes que presentan síntomas prodrómicos tienden a tener un cuadro más grave en comparación con los que sólo presentan diarrea.

La enfermedad aguda se caracteriza por cólicos, dolor abdominal periumbilical y diarrea. Los pacientes reportan sentir hasta diez movimientos intestinales por día. Se observan heces con sangre en el segundo o tercer día de la diarrea en aproximadamente 15 % de los pacientes; la infección con una bacteria que contiene el plásmido pVir se puede correlacionar con una enfermedad invasiva más grave y una mayor probabilidad de diarreas sanguinolentas. También puede presentarse únicamente con dolor abdominal sin diarrea. El dolor



abdominal puede volverse continuo e irradiar a la fosa ilíaca derecha, simulando una apendicitis aguda, puede persistir después de la resolución de la diarrea y puede observarse una pérdida de peso de 5 kg o más. La náusea es común; aproximadamente 15 a 25% de los pacientes presenta vómitos.<sup>4,5,9</sup>

Las bacterias pueden ser excretadas por las heces durante varias semanas después de la recuperación clínica. Los portadores se presentan en pacientes inmunodeficientes, aunque el seguimiento con cultivos no es necesario en ausencia de síntomas clínicos. La recaída puede ocurrir en 5 a 10% de pacientes.<sup>9</sup> La bacteriemia transitoria puede estar presente en las primeras etapas de la infección.

**Tabla 2.** Características clínicas de las diferentes especies de *Campylobacter*<sup>1,5</sup>

Especie	Características microbiológicas y clínicas
<i>C. jejuni subespecie doylei</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Es causante de infección sistémica</li> <li>• Es aislada en niños que viven en pobreza</li> <li>• Susceptibles tanto al ácido nalidíxico como a la cefalotina</li> </ul>
<i>C. upsaliensis</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Es la segunda especie más importante después de <i>C. jejuni</i> y <i>C. coli</i></li> <li>• Comúnmente encontrada en perros y gatos</li> <li>• Causa diarrea acuosa con dolor abdominal, usualmente sin fiebre</li> </ul>
<i>C. lari</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se encuentra en el agua natural</li> <li>• Comúnmente encontrada en el tracto intestinal de las gaviotas y mariscos</li> <li>• Susceptible a la eritromicina, cloranfenicol, clindamicina, aminoglucósidos e imipenem</li> </ul>
<i>C. hyointestinalis</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comúnmente encontrada en el tracto intestinal de los cerdos</li> <li>• Susceptible a ciprofloxacino, doxiciclina, ampicilina, amoxicilina y amoxicilina/clavulanato</li> <li>• Resistente a metronidazol, lincomicina, tetraciclina y eritromicina</li> </ul>
<i>C. consisus</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aislada 10% en las heces de niños y adultos con diarrea</li> <li>• Asociada a diarrea prolongada</li> <li>• Puede estar asociada a la enfermedad de Crohn</li> <li>• Es parte de la flora bucal y se asocia a periodontitis</li> <li>• Es susceptible a los macrólidos, ciprofloxacino, tetraciclina, ampicilina y gentamicina</li> </ul>
<i>C. fetus subespecie fetus</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Es causante de infección sistémica en pacientes inmunodeficientes como: enfermedad hepática, Leucemias, discrasias sanguíneas, Diabetes mellitus, SIDA y otras inmunodeficiencias</li> <li>• Puede provocar Artritis Séptica y Celulitis</li> <li>• Poseen una proteína de capa superficial (SLP) que funciona como cápsula y protege a la bacteria de la acción bactericida del suero</li> <li>• Susceptible a ampicilina, cefalosporinas de tercera generación, aminoglucósidos, imipenem y meropenem</li> </ul>
<i>C. fetus subespecie venerealis</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Causa importante de abortos en ovinos y bovinos</li> <li>• Poseen una proteína de capa superficial (SLP) que funciona como cápsula y protege a la bacteria de la acción bactericida del suero</li> <li>• Susceptible a ampicilina, cefalosporinas de tercera generación, aminoglucósidos, imipenem y meropenem</li> </ul>
<i>C. sputorum,</i> <i>C. concisus,</i> <i>C. rectus,</i> <i>C. curvus,</i> <i>C. showae,</i> <i>C. gracilis,</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Forman parte de la flora bucal</li> <li>• Causan enfermedad periodontal</li> <li>• Tiene una proteína de la capa S de la superficie protectora</li> </ul>

En Estados Unidos y Europa se ha reportado que la bacteriemia se presenta en 0.1 a 1 % de los casos de infección por *Campylobacter*. Ésta parece ocurrir con más frecuencia en los pacientes inmunocomprometidos o aquellos con otras comorbilidades, y puede presentarse aun en pacientes sin ninguna enfermedad subyacente.

La tasa de letalidad es baja y la mayoría de las muertes se produce en ancianos u otras personas con enfermedades comórbidas.<sup>14,15</sup>

**Niños:** las manifestaciones clínicas en niños incluyen diarrea, fiebre, dolor abdominal y vómitos. Las deposiciones con sangre pueden estar presentes en más de la mitad de los casos. La fiebre tiende a ser intensa en los niños mayores de un año de edad y puede presentar convulsiones durante los periodos de fiebre. En estos casos, las convulsiones se presentan antes de la aparición de la diarrea y el cuadro clínico es inusualmente grave. Se han informado casos de meningismo y de encefalopatía.<sup>7</sup>

**Lactantes:** en este grupo de edad se observan con frecuencia vómitos y heces con sangre; el dolor abdominal y la fiebre son menos comunes que en niños mayores. La presentación de heces sanguinolentas en ausencia de diarrea o de fiebre puede imitar una intususcepción.<sup>1</sup>

**Recién nacidos:** en los recién nacidos, las deposiciones sanguinolentas o fiebre pueden ser las únicas manifestaciones de la infección. La infección neonatal generalmente se adquiere en el momento del nacimiento de una madre que excreta *Campylobacter* en sus heces (con o sin antecedentes de diarrea reciente). Se han reportado casos de infección asociada a la atención de la salud en salas de neonatología.<sup>5,16</sup>

**Coinfección por el VIH:** hay una mayor incidencia de infección por *Campylobacter* en pacientes con VIH/SIDA. Pueden ser portadores crónicos y estar asociados con episodios recurrentes de enteritis y bacteriemia. Se ha asociado la infección por *Campylobacter* en pacientes con infección por VIH con enfermedad grave y

crónica. La Terapia Antirretroviral (TAR) puede reducir el riesgo de infección por *Campylobacter*.<sup>8</sup>

### Manifestaciones únicas

Los pacientes con infección por *Campylobacter* pueden presentar síntomas que simulan otras enfermedades (p. ej., “pseudopendicitis” y colitis).

**1. Pseudoapendicitis.** El dolor abdominal intenso antes de la aparición de la diarrea puede simular una apendicitis aguda. En algunos casos, la diarrea está ausente (esto es más frecuente en los niños entre 6 a 15 años). El dolor es causado por la ileocecitis aguda. En el examen clínico, la sensibilidad puede ser observada; suele faltar el signo de rebote (Signos de Blumberg) y signo de guardia (Rovsing o McBurney). La ecografía o la tomografía computarizada pueden ser útiles para diferenciar la ileocecitis bacteriana de la apendicitis aguda. En una serie de 533 pacientes con sospecha de apendicitis aguda o masa apendicular, 61 tenían hallazgos ecográficos que indicaban ganglios linfáticos mesentéricos agrandados y engrosamiento mural del íleon terminal y del ciego, pero no había imagen del apéndice. En esos 61 pacientes, 41 tenían infección confirmada (21 con *Yersinia enterocolitica* y 15 con *C. jejuni*).<sup>1,5</sup>

En los pacientes con infección por *Campylobacter* que se someten a una apendicectomía, en la mayoría de los casos el apéndice eliminado muestra poca o ninguna inflamación, aunque hay evidencia de infección por *Campylobacter* hasta en 3% de los apéndices inflamados extirpados quirúrgicamente. Así, la apendicitis por *Campylobacter* es probablemente una entidad real, aunque poco frecuente.

**2. Colitis.** Por lo general, la infección por *Campylobacter* comienza en el yeyuno y en el íleon y progresa distalmente afectando el ciego y el colon. Sin embargo, algunos pacientes presentan colitis aguda y diarrea con sangre, que pueden simular la colitis aguda de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII).

El examen histológico de la mucosa rectal o colónica en pacientes con colitis por *Campylobacter* demuestra inflamación aguda sin los cambios crónicos y la distorsión de las criptas que generalmente se ven en la EII. Se ha sugerido que la infección por *Campylobacter* puede desempeñar un papel en la patogenia de la EII.

**3. Linfoma.** Las muestras de biopsia de pacientes con enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado han demostrado evidencia de *C. jejuni*, por ende, se sugiere la posibilidad de una asociación entre la infección y linfoma.<sup>1,4,5,17</sup>

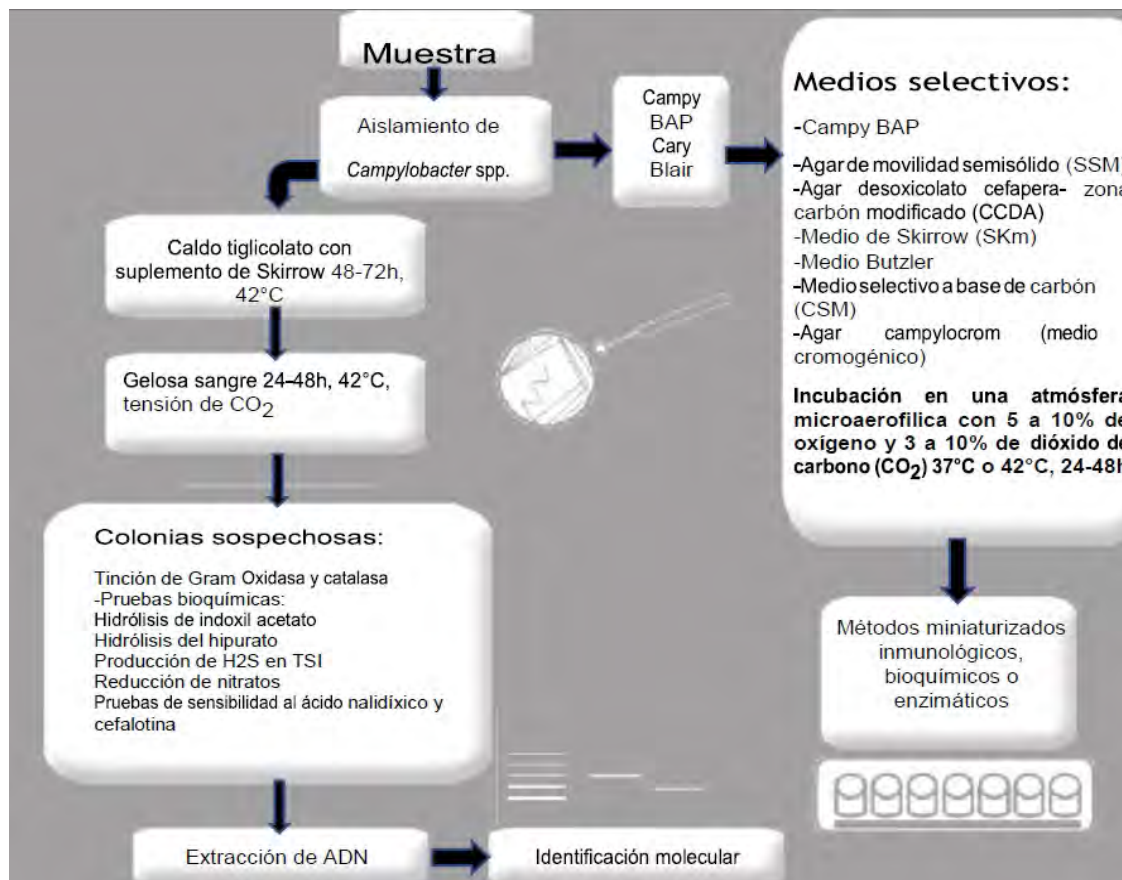
**Complicaciones**

**Agudas.** Las complicaciones agudas de la enteritis por *Campylobacter* incluyen:

- Colecistitis, con o sin diarrea previa.
- Peritonitis en pacientes en diálisis peritoneal ambulatoria continua, generalmente con diarrea.
- Erupción (como urticaria, eritema nodoso, vasculitis, celulitis).
- Pseudoaneurisma séptico.
- Pericarditis y miocarditis. La presentación clínica típica involucra dolor torácico agudo, con cambios en el electrocardiograma y niveles elevados de enzimas cardíacas, en asociación con antecedente de enteritis.

Las infecciones extraintestinales focales con *C. jejuni* y *C. coli* ocurren de manera poco frecuente, con o sin precedentes de diarrea; dentro de éstas se encuentran: artritis séptica, bursitis, osteítis, infecciones de tejidos blandos, infección fetal y/o placentaria.<sup>18</sup>

**Tabla 3.** Identificación del *Campylobacter*<sup>9</sup>





**Inicio tardío.** Hay dos complicaciones principales de inicio tardío: Artritis reactiva y Síndrome de Guillain-Barré.

- 1. Artritis reactiva:** la artritis reactiva asociada con la enteritis por *Campylobacter* es similar a la artritis que puede ocurrir después de *Salmonella*, *Shigella* y otras infecciones diarreicas bacterianas. La tasa de artritis reactiva es bastante baja (hasta 2.6%), aunque la prevalencia de síntomas articulares puede ser tan alta como de 9 a 13%. La probabilidad de desarrollar artritis reactiva después de la infección por *C. jejuni* parece no estar relacionada con la gravedad de la enfermedad diarreica. La artritis reactiva ocurre con más frecuencia entre los pacientes con el fenotipo HLA-B27. El dolor y la inflamación de las articulaciones aparecen típicamente de una a dos semanas (u ocasionalmente varias semanas) después de la aparición de la diarrea. Los tobillos, rodillas, muñecas y las pequeñas articulaciones de las manos son los que se afectan con más frecuencia, a menudo con incapacidad considerable. La duración de la artritis va desde una semana hasta varios meses. El pronóstico suele ser bueno; la mayoría de los pacientes remiten espontáneamente o con terapia con antiinflamatorios no esteroideos dentro de los seis meses siguientes.<sup>4,5</sup>
- 2. Síndrome de Guillain-Barré.** La infección por *C. jejuni* se ha establecido como un desencadenante del síndrome de Guillain-Barré, una polineuropatía autoinmune aguda. Se ha estimado que en 30 a 40% de los casos de este síndrome, la enfermedad es atribuible a la infección por *Campylobacter*, que generalmente ocurre entre una y dos semanas antes de la aparición de síntomas neurológicos. El síndrome de Guillain-Barré asociado a *Campylobacter* es más probable que sea relacionado con la forma axonal del síndrome (en oposición a la forma desmielinizante). Ocurre después de la infección de *C. jejuni* y tiene un peor pronóstico que otras formas; la recuperación es más lenta y la probabilidad de discapacidad neu-

rológica residual es mayor que con otras formas de síndrome de Guillain-Barré.

El riesgo de desarrollar este síndrome durante los dos meses posteriores a un episodio sintomático de infección por *C. jejuni* es aproximadamente 100 veces mayor que el riesgo en la población general. En los Estados Unidos, aproximadamente 1 de cada 1,000 pacientes con enteritis por *Campylobacter* desarrolla el síndrome. Los casos subclínicos de infección por *Campylobacter* también pueden desencadenar síndrome de Guillain-Barré; éste, asociado con la infección por *C. jejuni*, es probablemente causado por anticuerpos formados en respuesta a epítomos expresados por la cepa infectante de *Campylobacter* que presenta reactividad cruzada con el gangliósido GM1 (presente en altas concentraciones en la mielina del nervio periférico).

Muchas cepas de *Campylobacter* aisladas de los pacientes con el síndrome pertenecen a serotipos específicos, en particular las cepas Penner O19 y O41. La producción de anticuerpos contra el gangliósido GM1 también puede ocurrir debido a mecanismos distintos a mimetismo molecular, y muchos pacientes con infección por *Campylobacter* forman estos anticuerpos en ausencia de síntomas neurológicos. Algunos estudios han sugerido que puede haber una asociación entre ciertos tipos de HLA y la probabilidad de desarrollar GBS después de la infección por *C. jejuni*.

La variante Miller-Fisher del síndrome de Guillain-Barré, en la cual los nervios craneales se ven más afectados, también ha sido asociada con la infección por *Campylobacter*. Anticuerpos de reacción cruzada al gangliósido GQ1b (que está presente en la mielina del nervio craneal) se han observado en estos casos. El serotipo más común en el síndrome de Miller-Fisher asociado a *C. jejuni* es Penner O2.<sup>14,15</sup>

### Diagnóstico clínico

**Sospecha clínica.** Debe sospecharse enteritis por *Campylobacter* en el contexto de un cuadro clínico ca-

racterizado por dolor abdominal y diarrea. En particular, los siguientes síntomas indican la posibilidad de una infección por *Campylobacter*:

- Enfermedad diarreica en el contexto de un brote de origen alimentario.
- Consumo de aves crudas o poco cocidas.
- Consumo de productos lácteos no pasteurizados.
- Viaje reciente a lugares con recursos limitados.
- Nadar en agua dulce no tratada.
- Mascota de casa con diarrea.
- Otro contacto con animales (p. ej., en granja o zoológico).

### Diagnóstico microbiológico

El diagnóstico clínico de la campilobacteriosis intestinal se hace con la demostración del microorganismo mediante un examen directo de las heces. La observación de muestras por campo oscuro o de contraste de fases puede poner de manifiesto la movilidad característica del *Campylobacter*, aportando un diagnóstico rápido.

El aislamiento a través de cultivos en medios selectivos permite llevar a cabo la confirmación de esta bacteria. Los medios selectivos de cultivo comúnmente empleados se basan en agar sangre y antibióticos, como el Campy BAP, el medio de Skirrow y el medio Butzler; otros medios de cultivo que contienen carbón son agar de movilidad semisólido (SSM), agar desoxicolato cefaperazona carbón activado (CCDA), medio selectivo con base en carbón (CSM), o agar Campylocrom (medio cromogénico), los cuales se siembran por estría cruzada y se incuban en una atmósfera microaerófila con 5 a 10% de oxígeno y 3 a 10% de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>). No es necesario realizar un enriquecimiento para aislar el *Campylobacter spp.* a partir de heces fecales, a menos de que se sospeche que el número de microorganismos en la muestra sea bajo, pues se sabe que una persona enferma excreta grandes cantidades de bacterias por gramo de materia fecal (10<sup>6</sup> a 10<sup>9</sup> UFC), o del tipo de muestra a analizar, para ello se pueden emplear los medios Cary Blair y Campy BAP.

A partir de alimentos congelados se necesitan medios de enriquecimiento esencial, mismos que pueden ser utilizados para su aislamiento con alguna modificación con base en caldo. *Brucella*, succinato de sodio 0.3%, cisteína 0.01% y antibióticos (vancomicina, anfotericina, cefalotina, trimetoprim), los cuales se incuban en una atmósfera microaerófila a 42°C durante 48 horas. Si el aislamiento es a partir de agua, es necesario filtrar la muestra, centrifugar y sembrar. Actualmente, el desarrollo de las técnicas de filtración representa un avance significativo en el empleo de medios selectivos, además de ser recomendado para llevar a cabo el aislamiento primario de las especies emergentes del *Campylobacter*, ya que evitan el paso de las bacterias más grandes presentes en la biota entérica. Lo anterior permite el paso del *Campylobacter* al utilizar filtros con poros de 0.45 a 0.65µm; puede ser cultivado en medios no selectivos como el agar sangre. La caracterización bioquímica se hace mediante las pruebas de catalasa, oxidasa y la hidrólisis del hipurato.

Las pruebas de amplificación de ácido nucleico (NAAT), que incluyen la reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa (RT-PCR) se ha expandido rápidamente. Las pruebas NAAT son mucho más sensibles que el cultivo; producen tasas de recuperación de *Campylobacter* en heces que son de 20 a 40% mayores, pero tienen inconvenientes significativos. Estas técnicas detectan el DNA bacteriano, no viable. Por lo tanto, los organismos y las pruebas positivas deben interpretarse con un alto grado de correlación clínica. Otro inconveniente de las técnicas independientes de los cultivos es que impiden la detección de brotes.

La vigilancia mediante el uso de cultivos tradicionales complementados por subtipos moleculares ha favorecido la prevención de la enfermedad. Además, para los pacientes, el uso de tecnologías de diagnóstico independientes del cultivo, no proporciona información sobre la susceptibilidad antimicrobiana para orientar el manejo. Es habitual que los laboratorios informen la presencia de “*Campylobacter*” o “*C. jejuni*” sin diferenciar *C. jejuni*

de *C. coli*. Esto es aceptable para propósitos de diagnóstico de rutina, ya que la distinción no tiene consecuencias clínicas, pero a veces es necesaria la especiación y la identificación de la cepa.<sup>9,13,19</sup>

En pacientes con complicaciones de inicio tardío, tales como artritis reactiva o Síndrome de Guillain-Barré, pueden tenerse estudios de heces negativos. Por lo cual pueden usar pruebas serológicas para detectar infección reciente por *Campylobacter* en estos pacientes. En general, estas pruebas están disponibles solo en laboratorios de referencia. La secuenciación del genoma completo de casos aislados de *Campylobacter* puede estar disponible en el futuro para su uso en la investigación de brotes y para caracterizar aún más la epidemiología de estas infecciones.<sup>14,15</sup>

## TRATAMIENTO

### 1. Terapia antimicrobiana

La eficacia de la terapia antimicrobiana para la infección por *Campylobacter* ha sido abordada en un pequeño número de ensayos aleatorizados. Un metaanálisis de 11 pequeños ensayos aleatorizados observó que la terapia antimicrobiana redujo la duración de los síntomas intestinales en solo 1.3 días (IC de 95% 0.6 - 2.0 días). Hubo una tendencia no significativa hacia un mayor beneficio para los pacientes tratados dentro de los primeros tres días de enfermedad.<sup>20</sup>

Dada la naturaleza autolimitada de la mayoría de las infecciones por *Campylobacter* y la eficacia limitada de la rutina terapia antimicrobiana, el tratamiento está justificado solo para pacientes con enfermedad grave o de alto riesgo. Los pacientes con enfermedad grave incluyen individuos con heces con sangre, fiebre alta, infección extraintestinal, agravamiento de los síntomas o recaídas, o síntomas que duran más de una semana. Los pacientes de alto riesgo de una enfermedad grave incluyen ancianos, embarazadas o inmunocomprometidos.<sup>1,5</sup>

### 2. Elección del fármaco

Se sugiere azitromicina cuando está indicado el tratamiento de la gastroenteritis por *Campylobacter*. Las

fluoroquinolonas son una opción alternativa. Aunque tanto azitromicina como las fluoroquinolonas son altamente efectivas contra “los aislados susceptibles” (casos), las tasas de resistencia a las fluoroquinolonas están aumentando a nivel mundial y, en general, superan las de azitromicina. En pacientes con infección por *Campylobacter* no complicada con riesgo de enfermedad grave, la dosis de azitromicina es de 500 mg por vía oral diariamente durante tres días o hasta que los signos y síntomas de la enfermedad hayan mejorado. Una sola dosis oral de 1 g de azitromicina puede ser igualmente efectiva y más conveniente, pero puede asociarse con trastornos gastrointestinales; por lo tanto, fraccionar la dosis total en 2 dosis limita las náuseas.

La fluoroquinolona para la infección no complicada es la levofloxacina 750 mg por vía oral al día o ciprofloxacino 750 mg por vía oral dos veces al día, durante tres días o hasta que los signos y síntomas de la enfermedad hayan mejorado. Para aquellos con complicaciones o inmunosupresión subyacente, un curso más largo (7 a 14 días) de antibióticos puede estar justificado. Para pacientes que están gravemente enfermos y no pueden tolerar la terapia oral, los carbapenems son una terapia empírica apropiada, pero se deben realizar pruebas de sensibilidad para confirmar que son activos. Para aquellos con infecciones que amenazan la vida, la adición de un aminoglucósido al tratamiento es razonable.<sup>5,14,15</sup>

*C. jejuni* y *C. coli* son generalmente sensibles a los macrólidos, fluoroquinolonas, carbapenems y aminoglucósidos; también son típicamente sensibles *in vitro* a clindamicina, tetraciclinas y cloranfenicol, aunque no hay datos que indiquen la eficacia clínica de estos agentes. Sin embargo, se ha descrito resistencia a fluoroquinolonas y macrólidos. Estas especies son resistentes a la trimetoprima y a los beta-lactámicos, incluyendo la penicilina y a la mayoría de las cefalosporinas. Algunos informes de casos han sugerido que *Campylobacter* puede tratarse eficazmente con fosfomicina, sin embargo, no se han realizado estudios de laboratorio para confirmar la susceptibilidad.<sup>7,12,17</sup>

## Resistencia

La tasa de resistencia a macrólidos es menor de 5% en la mayor parte del mundo, sin embargo, en algunas partes, como en Tailandia e Irlanda, es mayor. A pesar de un aumento de la resistencia, los macrólidos suelen ser todavía eficaces en estas áreas. Las pruebas de sensibilidad a los medicamentos deben ser realizadas en aislamientos de pacientes que fallaron a la terapia. La prevalencia de *Campylobacter* resistente a fluoroquinolonas está aumentando, es particularmente frecuente en el sudeste de Asia, donde se han informado tasas de resistencia mayores de 80%. Se han reportado tasas de resistencia de más de 50% en España, Hungría y varios países con recursos limitados. Hay que considerar la resistencia hacia las fluoroquinolonas en el contexto de una diarrea significativa después de un viaje al extranjero y/o después del tratamiento empírico fallido con una fluoroquinolona.<sup>5,14</sup>

La tasa de resistencia a las fluoroquinolonas también está aumentando en los Estados Unidos. En 1989, la tasa de la ciprofloxacina fue de 0%; entre 2005 y 2014, se incrementó de 20 a 27%. Así también se ha observado resistencia paralela a las fluoroquinolonas entre cepas de aves de corral y cepas humanas, lo que refleja el uso de fluoroquinolonas en animales de alimentos en los Estados Unidos desde 1995. En un estudio, se aisló *Campylobacter* resistente a ciprofloxacino en un 10% de 180 productos de pollo de tiendas en tres estados. El subtipo molecular ha confirmado el vínculo entre los aislamientos humanos y avícolas. El uso de fluoroquinolonas en aves de corral fue retirado en los Estados Unidos en 2005. No obstante, las infecciones con resistencia a fluoroquinolonas de las especies de *Campylobacter* persisten debido a la circulación continua de tales organismos entre aves de corral y aves de manadas (silvestres) y de la adquisición de infección resistente a quinolonas durante viajes al extranjero.<sup>1,5</sup>

## Prevención

La interrupción de la transmisión entre las aves de corral es un factor importante en la prevención de infec-

ción por *Campylobacter*. El pollo debe estar bien cocido. Los utensilios, tablas de cortar, y otros artículos utilizados en la preparación de las aves crudas deben estar bien lavados. Evitar los productos lácteos no pasteurizados.

La infección previa con *Campylobacter* no es necesariamente protectora de futuras infecciones sintomáticas. Por lo tanto, los pacientes que han experimentado previamente infecciones sintomáticas también deben ser advertidos de tomar tales precauciones. Los adultos con enteritis por *Campylobacter* no requieren aislamiento especial; con precauciones estándar es suficiente.

Se han descrito infecciones nosocomiales en cuerneros neonatales. Lactantes y preescolares con enteritis por *C. jejuni* deben ser excluidos de los centros de cuidado infantil de rutina hasta que la diarrea se haya resuelto. Las personas con una enfermedad diarreica aguda no deben preparar ni manipular alimentos hasta que los síntomas se hayan resuelto.

Se ha utilizado la rifaximina como profilaxis en viajeros, sin embargo, ésta no es efectiva en la prevención de la infección. En un ensayo aleatorizado de desafío (prueba de reto) en humanos, la tasa de infección por *Campylobacter* fue similarmente alta con rifaximina versus placebo, cada una administrada dos veces al día durante cuatro días posteriores a la ingestión de una dosis infectiva mínima.<sup>8,14,15,18</sup> No existe una vacuna eficaz para la prevención de la infección por *Campylobacter*.

## CONCLUSIONES

La infección por *Campylobacter* suele ser una infección leve y autolimitada, transmitida por varias especies animales, siendo las aves de corral las principales causantes de la enfermedad, los síntomas suelen ser autolimitados en pacientes inmunocompetentes, pero en pacientes con alguna morbilidad está puede tener complicaciones que ponen en peligro la vida. El síndrome de Guillain-Barré sigue siendo una complicación frecuente aun en pacientes sin morbilidad previa. El mantenimiento de una adecuada hidratación y la corrección electrolítica debe ser el foco de la terapia. No se necesitan antibió-



ticos para la mayoría de los casos de gastroenteritis por *Campylobacter*.

## REFERENCIAS

1. Allos B. Microbiology, pathogenesis, and epidemiology of *Campylobacter* infection. En: Calderwood S, ed. UpToDate. Waltham, Mass.: UpToDate; 2017 (acceso 11 de abril del 2019). Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/microbiology-pathogenesis-and-epidemiology-of-campylobacter-infection>.
2. Van den A, Vogelaers D, Van Hende J, Houf K. Prevalence of *Arcobacter* species among humans. Belgium, 2008-2013. *Emerg Infect Dis*. 2014; 20: 1731-34.
3. Seo TH, Lee SY, Uchida T, Fujioka T, Jin CJ, Hwang TS, et al. The origin of non-*H. pylori*-related positive Giemsa staining in human gastric biopsy specimens: A prospective study. *Dig Liver Dis*. 2011; 43: 23-7.
4. Lastovica AJ, Allos BM. Clinical significance of *Campylobacter* and related species other than *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. En: Nachamkin I, Szymanski CM, Blaser MJ, editores. *Campylobacter*. 3a. ed., Washington, DC: American Society for Microbiology; 2008. p.123.
5. Allos B. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of *Campylobacter* infection. En: Bloom A, editor. UpToDate. Waltham, Mass.: UpToDate; 2017 (acceso 11 de abril de 2019). Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-treatment-of-campylobacter-infection>
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Incidence and trends of infection with pathogens transmitted commonly through food - foodborne diseases active surveillance network, 10 U.S. sites, 1996-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013; 62: 283-7.
7. Longenberger AH, Palumbo AJ, Chu AK, Moll ME, Weltman A, Ostroff SM. *Campylobacter jejuni* infections associated with unpasteurized milk--multiple States, 2012. *Clin Infect Dis*. 2013; 57: 263-6.
8. Gaudreau C, Rodrigues-Coutlée S, Pilon PA, Coutlée F, Bekal S. Long-Lasting Outbreak of Erythromycin- and Ciprofloxacin-Resistant *Campylobacter jejuni* Subspecies *jejuni* From 2003 to 2013 in Men Who Have Sex With Men, Quebec, Canada. *Clin Infect Dis*. 2015; 61: 1549-52.
9. Hernández C, Aguilera A, Castro E. *Campylobacter jejuni*: ¿una bacteria olvidada? Situación en México. *Enf Inf Microbiol*. 2013; 33(2): 77-84.
10. Fitzgerald C, Patrick M, González A, Akin J, Polage CR, et al. Multicenter Evaluation of Clinical Diagnostic Methods for Detection and Isolation of *Campylobacter* spp. from Stool. *J Clin Microbiol*. 2016; 54: 1209-15.
11. LaRocque R, Harris B. Travelers' diarrhea: Clinical manifestations, diagnosis, and treatment. En: Bloom A, editor. UpToDate. Waltham, Mass.: UpToDate; 2018 (acceso 11 de abril de 2019). Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/travelers-diarrhea-clinical-manifestations-diagnosis-and-treatment>
12. Ugarte RM, Gómez BS, Porrero MC et al. Evaluation of four protocols for the detection and isolation of thermophilic *Campylobacter* from different matrices. *J Appl Microbiol*. 2012; 113: 200-8.
13. European Center for Disease Prevention and Control [sede Web]. Annual epidemiologic report: *Campylobacteriosis* [Internet]; 2016 (acceso 25 de abril de 2018). Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/campylobacteriosis/surveillance-data/Pages/Annual-surveillance-data.aspx>
14. Ryan M. Guillain-Barré syndrome in children: Epidemiology; clinical features, and diagnosis. En: Dashe F, editor. UpToDate. Waltham, Mass.: UpToDate; 2017 (acceso 11 de abril de 2019). Disponible en: ht-



[tps://www.uptodate.com/contents/guillain-barre-syndrome-in-children-epidemiology-clinical-features-and-diagnosis](https://www.uptodate.com/contents/guillain-barre-syndrome-in-children-epidemiology-clinical-features-and-diagnosis)

15. Vriesendorp J. Guillain-Barré syndrome: Pathogenesis. En: Eichler F, editor. UpToDate. Waltham, Mass.: UpToDate; 2018 (acceso 11 de abril de 2019). Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/guillain-barre-syndrome-pathogenesis>
16. Moore S. Persistent diarrhea in children in resource-limited countries. En: Hoppin G, editor. UpToDate. Waltham, Mass.: UpToDate; 2017 (acceso 11 de abril de 2019). Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/persistent-diarrhea-in-children-in-resource-limited-countries>
17. Geissler AL, Bustos Carrillo F, Swanson K et al. Increasing Campylobacter Infections, Outbreaks, and Antimicrobial Resistance in the United States, 2004-2012. *YClin Infect Dis*. 2017; 65: 1624-31.
18. Patrick ME, Gilbert JM, Blaser MJ, Tauxe RV, Wagenaar JA, Fitzgerald C. Human infections with new subspecies of *Campylobacter fetus*. *Emerg Infect Dis*. 2013; 19: 1678-80.
19. Persson S, Petersen HM, Jespersgaard C, Olsen KE. Real-time taxman polymerase chain reaction-based genus-identification and pyrosequencing-based species identification of *Campylobacter jejuni*, *C. coli*, *C. lari*, *C. upsaliensis*, and *C. fetus* directly on stool samples. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012; 74: 6-12.
20. Ternhag A, Asikainen T, Giesecke J. A meta-analysis on the effects of antibiotic treatment on duration of symptoms caused by infection with *Campylobacter* species. *Clin Infect Dis*. 2007; 44: 696-8.