

Síndrome diarreico agudo causado por *Campylobacter* spp. en pacientes menores de 11 años y su resistencia antimicrobiana a las drogas de elección para tratamiento 2010-2012, Paraguay

Acute Diarrhea Syndrome from Campylobacter spp. in Patients under Age 11 Years and Resistance to Drugs of Choice in Paraguay, 2010-2012

Maria Orrego⁽¹⁾, Natalie Weiler⁽¹⁾, Rosa Portillo⁽²⁾, Graciela Lird⁽³⁾, Liz Acosta⁽⁴⁾, Flavia Ortiz^(1,5), Eva Mereles⁽⁶⁾, Gustavo Rodríguez⁽⁷⁾, Carmen Menacho⁽⁸⁾, Patricia Fernandez⁽⁹⁾, Nancy Melgarejo⁽¹⁰⁾, Noemi Zarate^(1,11), Claudia Huber⁽¹⁾, Mercedes Alvarez⁽¹⁾.

RESUMEN

Objetivos: Determinar la prevalencia de *Campylobacter* spp. en pacientes menores de 11 años con síndrome diarreico agudo e indagar la resistencia antimicrobiana con respecto a las drogas de elección para el tratamiento clínico con Ciprofloxacina, Eritromicina y Tetraciclina. **Materiales y Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo de corte transversal, muestreo no probabilístico de casos consecutivos, cuya muestra tiene un tamaño de 1110 con un nivel de confianza de 95%. La población estudiada fue de pacientes pediátricos menores de 11 años cuyas muestras de heces fueron remitidas por las instituciones integrantes de la Red de Enteropatógenos al Laboratorio Central de Salud Pública en el periodo 2010-2012. **Resultados:** De 1110 muestras de heces estudiadas se aislaron *Campylobacter* spp. en 176 de ellas y corresponde al 16% de prevalencia. Se observó resistencia a las quinolonas en un 49 % de las muestras estudiadas, así como una resistencia a Tetraciclina del 28% y 1% de resistencia a los macrólidos (Eritromicina). **Conclusión:** Se observó una prevalencia importante de *Campylobacter* spp. como agente etiológico de síndrome diarreico agudo y es relevante la incorporación del aislamiento de este patógeno como agente etiológico rutinario en los análisis

ABSTRACT

Objectives: To determine the prevalence of *Campylobacter* spp. in patient under age 11 years with acute diarrhea syndrome and determine microbial resistance to the drugs of choice for treatment in Paraguay, ciprofloxacin, erythromycin, and tetracycline. **Materials and Methods:** We conducted a retrospective, cross-sectional study with a non-probabilistic sample of 1110 consecutive cases and a confidence level of 95%. The population studied were pediatric patients under age 11 years whose fecal samples were forwarded by institutions belonging to the enteric pathogens network to the *Laboratorio Central de Salud Pública* (public health central laboratory) from 2010 to 2012. **Results:** Of the 1110 fecal samples *Campylobacter* spp. were isolated in 176 cases, for a prevalence of 16%. Resistance to quinolones was found in 49% of these, resistance to tetracycline in 28%, and resistance to macrolides (erythromycin) in 1%. **Conclusion:** A significant prevalence of *Campylobacter* spp. was found to be the etiological agent for acute diarrhea syndrome and including cultures for this pathogen in analysis of fecal samples should be routine. The resistance found to the drugs of choice for treatment implies a need for better attention to the issue of indiscriminate use of antibiotics.

1. Laboratorio Central de Salud Pública, Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Asunción, Paraguay. 2. Centro Medico La Costa. Asunción, Paraguay. 3. Sanatorio Italiano. Asunción, Paraguay. 4. Hospital Nacional de Itaugua. Paraguay. 5. Hospital de Clínicas, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción. San Lorenzo, Paraguay. 6. Hospital Regional Ciudad del Este. Paraguay. 7. Centro de Emergencias Médicas. Asunción, Paraguay. 8. Laboratorio Díaz Gill. Asunción, Paraguay. 9. Hospital Filadelfia. Paraguay. 10. Instituto de Previsión Social, Nanawa. Paraguay. 11. Hospital General Pediátrico Niños de Acosta Ñú, Reducto. San Lorenzo, Paraguay.

Correspondencia: Dra. Maria V. Orrego Miranda. E-mail: maveorrego@gmail.com
Recibido: 28/01/2014; 13/05/2014.

de coprocultivos realizados. La resistencia observada a las drogas de elección utilizadas como tratamiento nos obliga a tener en cuenta el control del uso indiscriminado de antimicrobianos.

Palabras clave. *Campylobacter* spp., síndrome diarreico agudo, resistencia antimicrobiana.

INTRODUCCIÓN

El síndrome diarreico agudo constituye un grave problema en salud pública debido al costo económico, social y familiar, siendo en países subdesarrollados una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en la niñez⁽¹⁾.

El *Campylobacter* spp. es uno de los patógenos intestinales bacterianos causantes de diarrea aguda más frecuentes y ocupa en el Paraguay, el tercer lugar como agente etiológico; se presenta en todos los grupos etareos con una mayor incidencia en niños menores de 5 años de edad, periodo que coincide con la incorporación de la alimentación complementaria; luego de este periodo la prevalencia se reduce progresivamente⁽¹⁾.

Comprende varias especies de importancia clínica, de las cuales las especies termotolerantes *Campylobacter jejuni* y *Campylobacter coli*, son las más frecuentemente aisladas en casos de diarrea aguda en el hombre^(2,3).

La Campilobacteriosis es una enfermedad infecciosa zoonótica que tiene como reservorio importante a las aves de corral, dónde forma parte de la microbiota intestinal y es de esta manera un vehículo de transmisión. También se puede adquirir dicha infección por beber agua contaminada y leche sin pasteurizar. Las aves de consumo y sus subproductos constituyen uno de los principales reservorios y fuente de infección humana^(3,4).

La dosis infectante es de 10^4 microorganismos, los cuales se multiplican en el intestino delgado, destruyen la mucosa intestinal, invaden el epitelio y producen inflamación con infiltración de leucocitos en la lámina propia, y se puede observar la presencia de leucocitos en las heces en 25 a 80% de los casos y posee un periodo de incubación de 2 a 10 días^(3,4).

Keywords: *Campylobacter* spp.; diarrhea; acute diarrhea syndrome; antibiotic resistance, bacterial.

Además del síndrome diarreico agudo, este patógeno puede generar otras complicaciones clínicas como artritis reactiva, síndrome de Guillain Barre entre otros^(5,6).

El tratamiento antimicrobiano de la infección por *Campylobacter* spp. se basa en la sensibilidad a diversas clases de antimicrobianos, y entre ellas se destacan los Macrólidos, especialmente Eritromicina y Fluoroquinolonas como Ciprofloxacina, así como Tetraciclina que son los dos primeros fármacos considerados de primera línea a la hora de aplicar el tratamiento clínico^(6,7).

La resistencia a estos antimicrobianos aumentó significativamente en los últimos años, especialmente a las fluoroquinolonas cuya mutación se observa en el ADN girasa así como a Tetraciclina que presenta una resistencia mediada principalmente por plásmidos. Hasta el momento la resistencia a macrólidos no se ha observado^(6,7,8).

En el país, la presencia de *Campylobacter* spp. así como la resistencia a sus antimicrobianos de elección para el tratamiento se encuentra en aumento, por lo que se considera relevante este trabajo cuyos objetivos se basan en determinar la prevalencia de *Campylobacter* spp. en pacientes menores de 11 años con síndrome diarreico agudo e indagar la resistencia antimicrobiana con respecto a las drogas de elección para el tratamiento clínico Ciprofloxacina, Eritromicina y Tetraciclina en el periodo 2010-2012.

MATERIALES Y MÉTODOS.

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de corte transversal, muestreo no probabilístico de casos consecutivos, con un tamaño de muestra de 1110 pacientes pediátricos.

La población estudiada fue de pacientes pediátricos menores de 11 años cuyas muestras fueron remitidas por las instituciones integrantes de la Red de Enteropatógenos al Laboratorio Central de Salud Pública en el periodo 2010-2012.

Las muestras fueron sembradas en agar selectivo *Skirrow* modificado e incubadas en microaerofilia a 42°C por 48 horas. La identificación se realizó de acuerdo a las características microscópicas, pruebas bioquímicas y confirmación molecular según el Manual de Procedimiento de *WHO Global Salm Surv* de Farace y cols.⁽⁹⁾. El perfil de resistencia a las drogas de elección estudiadas se realizó por el método de tiras con gradiente de antibióticos por difusión en agar para medir la Concentración Inhibitoria Mínima y la interpretación de los puntos de corte se realizó según los criterios establecidos por CLSI (siglas de su nombre en inglés, *Clinical and Laboratory Standards Institute*). Los resultados fueron analizados por proporciones y porcentajes.

RESULTADOS

De un total de 1110 muestras de heces estudiadas, se aisló en 176, *Campylobacter* spp. Lo que corresponde al 16% de prevalencia.

En el total de las muestras aisladas se realizó el perfil de resistencia a las drogas de elección, de los cuales se observa resistencia a las quinolonas en un 49% de las muestras estudiadas, así como una resistencia a Tetraciclina del 28 % y 1% de resistencia a los macrólidos (Eritromicina) (*Figura 1*).

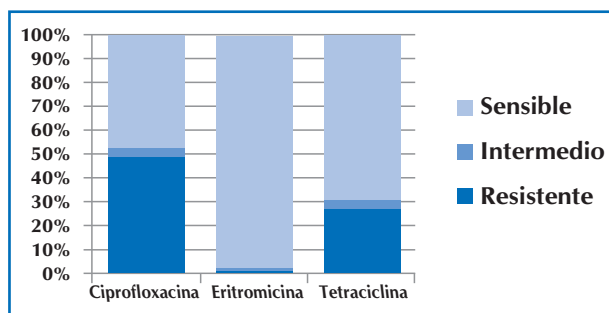


Figura 1. Resistencia antimicrobiana a las drogas de elección.

DISCUSIÓN

En el estudio realizado se observa una prevalencia importante (16%) de *Campylobacter* spp. como agente

etiológico de síndrome diarreico agudo en pacientes pediátricos, que se mantiene constante con respecto al estudio realizado en Paraguay por Weiler y cols. en el año 2007⁽¹⁰⁾, del mismo modo coincide con diversos estudios realizados en Argentina por Tamborini y cols. en 2012⁽¹¹⁾, Uruguay por Mota y cols. en 2010⁽¹²⁾ y en Venezuela por Urrestarazu y cols. en 1999⁽¹³⁾.

La resistencia observada a las drogas de elección utilizadas como tratamiento clínico de este patógeno, Ciprofloxacina, Tetraciclina y Eritromicina coinciden con los estudios realizados en Argentina por Tamborini y cols.⁽¹¹⁾, en Chile por García⁽¹⁴⁾ y otro estudio realizado en Canadá por Gaudreau y cols.⁽⁷⁾ que presenta una mayor resistencia a Tetraciclina y en menor proporción resistencia a Ciprofloxacina, este comportamiento de resistencia antimicrobiano lo hemos experimentado en años anteriores en donde el antimicrobiano de elección al tratamiento era Tetraciclina. Así mismo todos los estudios reportan una baja o ninguna resistencia a macrólidos (Eritromicina).

La resistencia a Ciprofloxacina podría deberse a que este patógeno *Campylobacter* spp. no posee uno de los sitios blanco de acción Topoisomerasa IV debido a una mutación puntual, lo que permite presentar resistencia de alto nivel a fluoroquinolonas (Ciprofloxacina), así como también al uso indiscriminado de antimicrobianos ya sea en humanos como también podrían estar relacionados con el uso de estos antimicrobianos en la industria avícola en reservorios animales ya que la infección causada por *Campylobacter* spp. es considerada zoonótica, el consumo de carne mal cocida y sub productos de los reservorios podría transmitir bacterias previamente resistentes.

La incorporación del aislamiento de este patógeno como rutinario en los análisis de coprocultivos realizados es de gran relevancia en nuestro país así como el seguimiento de la resistencia a los antimicrobianos de elección lo que nos obliga a tener en cuenta el control del uso indiscriminado de antimicrobianos en humanos como en animales con fines profilácticos.

REFERENCIAS

1. Perales M, Camiña M, Quiñones C. Infección por *Campylobacter* y *Shigella* como causa de diarrea aguda acuosa en niños menores de dos años en el distrito de la victoria, Lima-Perú. Rev Peru Med Exp Salud Pública [Internet]. 2002 [citado 08/08/2013]; 19(4):186-92. Disponible en: www.scielo.org.pe/pdf/rins/v19n4/a04v19n4.pdf
2. Fajo M, Godoy P, Aramburu J, Noguera A. Factores de riesgo de casos esporádicos de gastroenteritis por *Campylobacter* en niños. Gac Sanit [Internet]. 2009 [citado 20/09/2013]; 23(4):326-29. Disponible en: www.elsevier.es/.../factores-riesgo-los-casos-esporadicos-diarrea-campylobacter
3. Giugno S, Oderiz S. Etiología bacteriana de la diarrea aguda en pacientes pediátricos. Acta Bioquím Clín Latinoam [Internet]. 2010 [citado 25/09/2013]; 44(1): 63-9. Disponible en: www.redalyc.org/articulo.oa?id=5351674900
4. Oberhelman RA, Gilman RH, Sheen P, Cordova J, Taylor DN, Zimic M, Meza R, Pérez J, LeBron C, Cabrera L, Rodgers FG, Woodward DL, Price LJ. *Campylobacter* transmission in a Peruvian shantytown: a longitudinal study using strain typing of *Campylobacter* isolates from chickens and humans in household clusters. J Infect Dis [Internet]. 2003 [citado 15/09/2013]; 187(2):260-69. Disponible en: <http://jid.oxfordjournals.org/lookup/doi?view=long&pmid=12552450>
5. Hernández C, Aguilera M, Castro G. *Campylobacter jejuni*: ¿una bacteria olvidada?, situación en México. Enf Inf Micro-biol [Internet]. 2013 [citado 20/08/2013]; 33(2):77-82. Disponible en: www.amimc.org.mx/revista/2013/33_2/campylobacter.pdf
6. Payot S, Bolla J, Corcoran D, Fanning S, Mgraud F, Zhang Q. Mechanism of fluoroquinolone and macrolide resistance in *Campylobacter* spp. Microbes Infect. 2006;8:1967-72.
7. Gaudreau C, Gilbert H. Antimicrobial resistance of *Campylobacter jejuni* subsp. *jejuni* strains isolated from humans in 1998 to 2001 in Montreal, Canada. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. 2003 [citado 12/09/2013]; 47(6):2027-29. Disponible en: <http://aac.asm.org/content/47/6/2027.full.pdf+html>
8. Gaudreau C, Girouard Y, Gilbert H, Gagnon J, Bekal S. Comparison of disk diffusion and agar diffusion methods for Erythromycin, Ciprofloxacin and Tetracycline: susceptibility testing of *Campylobacter coli* and for Tetracycline susceptibility testing of *Campylobacter jejuni* subsp. *jejuni*. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. 2008 [citado 11/08/2013]; 52(12):4475-77. Disponible en: <http://aac.asm.org/content/52/12/4475.full.pdf+html>
9. Farace M, Viñas M. Manual de procedimientos para el aislamiento y caracterización de *Campylobacter* spp. departamento de Bacteriología. Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas. ANLIS Dr. Carlos G. Malbrán Centro Regional de Referencia WHO-Global Salm Surv para América del Sur [Internet]. Buenos Aires. Argentina. WHO; 2007 [citado 12/07/2013]. p. 5-33. Disponible en: www.cdc.gov/ncidod/.../ManualProcedimientos_Campylobacter.pdf
10. Weiler N, Franco R, Álvarez M, Zárate N, Chamorro G. Aislamiento y caracterización bioquímica de cepas de *Campylobacter* spp. en diarreas agudas en Paraguay. 6° Congreso Paraguayo de Infectología. 2007 [citado 25/09/2013]; 1-3 de noviembre. Asunción, Paraguay. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_nlinks&ref=709683&pid=S1726463420110001000190069&lng=es
11. Tamborini A, Casabona L, Viñas M, Asato V, Hoffer A, Farace M, Lucero M, Corso A, Pichel M. *Campylobacter* spp.: prevalencia y caracterización fenotípica de aislamientos de pacientes con diarrea y de sus mascotas en la provincia de La Pampa, Argentina. Revista Argentina de Microbiología [Internet]. 2012 oct-dic [citado 12/09/2013]; 44(4):266-71. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=213025174005>
12. Mota MI, Gadea MP, González S, González G, Pardo L, Sirok A. Bacterial pathogens associated with bloody diarrhea in Uruguayan children. Rev Arg Microbiol [Internet]. 2010 [citado 15/09/2013]; 42: 114-17. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S032575412010000200009&lng=en&nrm=iso&tlng=en
13. Urrestarazu MI, Liprandi F, Pérez de Suárez E, González R, Pérez-Schael I. Características etiológicas, clínicas y socio-demográficas de la diarrea aguda en Venezuela. Rev Panam Salud Pública [Internet]. 1999 [citado 20/09/2013]; 6(3): 149-56. Disponible en: www.iibcaudo.com.ve/files/publicaciones/059a75_Biomed1.pdf
14. García P, Valenzuela N, Rodríguez M, León E, Fernández H. Susceptibilidad antimicrobiana de *Campylobacter jejuni* aislado de coprocultivos en Santiago de Chile. Rev Chil Infect [Internet]. 2009 [citado 15/09/2013]; 29(6):511-14. Disponible en: www.scielo.cl/pdf/rci/v26n6/art04.pdf