

## INFECCIÓN EXTRAINTESTINAL DEBIDA A BACTERIAS DEL GÉNERO *CAMPYLOBACTER*

ALEJANDRO GARCÍA, OSVALDO TEGLIA, RODOLFO NOTARIO,\* NOEMÍ BORDA, VICTORIA RUCCI, JULIETA FREIJE, DANIEL BAGILET, EMMA SUTICH, FERNANDO BERTOLETTI

Sanatorio Centro, Hospital Español, Sanatorio IPAM, e Instituto Cardiovascular de Rosario

### Resumen

*Campylobacter jejuni* causa principalmente enteritis disenteriforme; los casos debidos a *C. fetus* son raros, mayormente bacteriemia en inmunosuprimidos. Presentamos dos casos de enfermedad diarreica con bacteriemia, ambos con hemorragia digestiva, debida a *C. jejuni*, un caso inusual de infección de aneurisma de la arteria femoral y un caso de bacteriemia recurrente con probable foco en marcapasos en un anciano sin otro factor de inmunosupresión, los dos últimos debidos a *C. fetus*. Todos los pacientes tuvieron evolución favorable. Recomendamos prestar atención a los hemocultivos que resulten positivos para efectuar los subcultivos adecuados para recuperar, identificar y determinar la sensibilidad a los antimicrobianos de este tipo de bacterias microaerofílicas.

**Palabras clave:** enteritis, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter fetus*, aneurisma femoral, marcapaso, bacteriemia

### EXTRAINTESTINAL INFECTIONS DUE TO *CAMPYLOBACTER* SPP.

#### Abstract

*Campylobacter jejuni* often causes enteritis; cases due to *C. fetus* are rare: it causes mostly bacteremia in patients with immunosuppression. We present two cases of diarrheal disease with bacteremia, both with gastrointestinal bleeding due to *C. jejuni*, an unusual case of *C. fetus* infection of an aneurysm in the femoral artery, and one case of recurrent *C. fetus* bacteremia with probably focus in a pacemaker in an elderly patient without another cause of immunosuppression. All patients had a favorable evolution. We recommend special attention to the positive blood cultures in order to recover and identify this type of microaerophilic bacteria, and determine antimicrobial susceptibility.

**Key words:** enteritis, bacteremia, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter fetus*, pacemaker, femoral aneurysm

## Introducción

Las principales especies del género *Campylobacter* que pueden afectar al ser humano son, por un lado, el grupo termofílico liderado por *Campylobacter jejuni*, y por otro lado *Campylobacter fetus*. El primero causa enteritis principalmente disenteriforme en niños y adultos,<sup>1</sup> mientras que el segundo es un oportunista que afecta principalmente a pacientes inmunosuprimidos causando bacteriemia y otras infecciones.<sup>2</sup>

Los casos de bacteriemia por el género *Campylobacter* ocurren principalmente en pacientes inmunosuprimidos y son debidos frecuentemente a *C. fetus*, ya que tiene especial predilección por el endotelio vascular.<sup>3</sup> Sin embargo, la bacteriemia también se ha observado en pacientes con enteritis por *C. jejuni*.<sup>4</sup> Presentamos 4 casos de infección extraintestinal por *Campylobacter* ocurridos en el Hospital Español, el Centro Médico IPAM y el Sanatorio Centro de Rosario.

## Casos clínicos

**Caso 1:** Paciente de 31 años de edad, de sexo masculino, se internó por diarrea intensa con 10 deposiciones por día blandas, mucosas, fiebre y dolor abdominal. Entre los antecedentes refiere síndrome nefrótico desde los 5 años de edad. Diecisiete días antes había sido internado por hemorragia digestiva con hematemesis y enterorragia, que fue tratada con medicación sintomática, presentando buena evolución y resolución favorable a los 11 días. A los 6 días presentó fiebre con 39°C de temperatura axilar. Los resultados de estudios complementarios fueron: hemograma: 6.100 leucocitos/mm<sup>3</sup> con 70% de neutrófilos, 2.590.000 glóbulos rojos/mm<sup>3</sup>, eritrosedimentación: 90 mm en la primera hora, sodio: 140 mEq/l, potasio: 4,40 mEq/l, glucemia: 121 mg/dl, uremia: 65 mg/dl, creatinemia: 3,8 mg/dl. El estudio de leucocitos en heces resultó positivo (5 leucocitos por campo de 1000X). Se interpretó como enteritis aguda indicándose rehidratación parenteral. Se tomaron muestras para hemocultivo automatizado y coprocultivo y se indicó azitromicina. En sangre y heces se aisló *C. jejuni*. El paciente rápidamente normalizó sus deposiciones encontrándose afebril a las 24 hs y evolucionó favorablemente recibiendo el alta a los 3 días.

**Caso 2:** Paciente de 53 años de edad, sexo femenino, ingresó por dolor abdominal y diarrea con 4-6 deposiciones por día, acuosas, con tendencia a la oligoanuria,

presentando edemas periféricos e ictericia cutaneomucosa. Siete años antes había sido operada por mioma uterino, tenía hepatopatía crónica en etapa de cirrosis y había tenido en el pasado una neumopatía aguda. Presentaba dolor en hipogastrio a la palpación. En los estudios complementarios se observó hemograma con 5.700 leucocitos/mm<sup>3</sup>, con 65% de neutrófilos, 3.340.000 glóbulos rojos/mm<sup>3</sup>, eritrosedimentación 70 mm en la 1ª hora, natremia: 130 mEq/l, potasemia: 4,20 mEq/l, glicemia: 121 mg/dl, uremia: 31 mg/dl, creatinemia: 1 mg/dl, proteínas totales: 6,1 g/dl, con albuminemia de 2,9 g/dl, transaminasa glutámico oxalacética 217, transaminasa glutámico pirúvica 100. A los dos días se encontraba febril, por lo que se tomaron muestras para hemocultivo y urocultivo y se inició tratamiento con ceftriaxona 2 g e.v. cada 24 h y medicación sintomática y diurética. Presentaba hematemesis y dolores osteomusculares. Al día siguiente estaba afebril, con edemas en disminución. Se obtuvo desarrollo de *C. jejuni* en el hemocultivo. La paciente fue tratada con azitromicina. Evolucionó favorablemente y se envió a atención domiciliaria.

**Caso 3:** Paciente de sexo masculino, de 65 años de edad. Ingresó por un proceso inflamatorio en tercio inferior de muslo izquierdo de 48 hs. Refería haber tenido otro cuadro similar 40 días antes. Al examen físico se constató tumor, rubor y calor en el tercio inferointerno del muslo izquierdo, de 15 cm en su diámetro mayor. Los estudios de laboratorio revelaron hemoglobina 10 g/l, leucocitos, 6.600/mm<sup>3</sup>, (neutrófilos 75%; eosinófilos 1%; basófilos 0%; linfocitos 20%; monocitos 4%); plaquetas, 147.000/mm<sup>3</sup>; eritrosedimentación 94 mm en la 1ª h. Se efectuó eco-Doppler que demostró un aneurisma del sector inferior de la arteria femoral superficial izquierda, de 7 × 5 × 4 cm, con trombosis en su interior. La arteriografía confirmó un aneurisma de la porción distal de la arteria femoral superficial izquierda. Se inició tratamiento con 1 g/día de vancomicina e.v., y se practicó la resección y reparación quirúrgica con prótesis de Goretex® debido a la mala calidad de la vena safena. El examen anatomopatológico informó pseudoaneurisma y proceso inflamatorio crónico inespecífico reactivo, vinculado a amplios sectores de necrosis y hemorragia intersticial que se extendían al tejido adiposo. En la pared vascular y en el contenido del saco aneurismático se aisló *C. fetus*, subespecie *fetus*. El hemocultivo, el urocultivo y

el coprocultivo fueron negativos. Se indicó imipenem (2 g/día, e.v.) por 21 días. La evolución fue favorable.

**Caso 4:** Paciente de 83 años de edad, sexo masculino, que ingresó para estudio y tratamiento de síndrome febril prolongado de un mes y medio de evolución, con temperaturas de hasta 39,5°C acompañados de escalofríos, sudoración nocturna, decaimiento general y pérdida de apetito. Como antecedentes refería hipertensión arterial y diabetes mellitus, fibrilación auricular paroxística, prostatectomía trece años antes, hemicolectomía izquierda con colostomía permanente en contexto de cáncer de colon ocho años antes, considerado curado. Era portador de un marcapasos bicameral (Biotronik®) colocado en el año 2000 por enfermedad de nodo sinusal, habiéndose efectuado el recambio de la fuente de marcapasos en 2009. Presentaba episodios aislados de fiebre hasta 38°C y sudoración nocturna. Al examen físico se constató hepatomegalia no dolorosa, siendo el resto sin particularidades. Los estudios de laboratorio mostraron glóbulos blancos: 13.400/mm<sup>3</sup>, 82% de leucocitos polimorfonucleares, velocidad de sedimentación globular: 40 mm la 1ª hora, hepatograma normal, proteína C reactiva: 48 (normal hasta 6). Se obtuvo desarrollo de *C. fetus* en cuatro de seis muestras de hemocultivo; era sensible a meropenem, imipenem, gentamicina, cefotaxime, amoxicilina-clavulánico, colistina, ampicilina, cefalotina, ampicilina, ciprofloxacina y piperacilina más tazobactam; era resistente a trimetoprima-sulfametoxazol. Ecocardiograma transesofágico: sin imágenes de vegetación en válvulas cardíacas ni cable de marcapasos. Se indica ertapenem e.v. 1 g/día más azitromicina 500 mg/día v.o. El paciente se mantuvo afebril desde el inicio de la medicación. A la semana de la suspensión de ertapenem presentó fiebre y diarrea mucopurulenta. Se tomaron tres muestras de hemocultivo obteniéndose en todas desarrollo de *C. fetus* subesp *fetus*. El estudio de PCR para toxina de *Clostridium difficile* en heces resultó positivo. Recibió tratamiento con vancomicina oral, luego metronidazol oral, con mejoría clínica de la diarrea; el control posterior para toxina de *C. difficile* resultó negativo. Se discutió el caso en seminario interdisciplinario decidiéndose efectuar tratamiento médico sin remoción del marcapasos, debido a que el equipo de Cirugía Cardiovascular y Hemodinamia fundamentó los riesgos del retiro de marcapasos en cirugía a corazón abierto si no fuera posible el retiro por guía hemodiná-

mica. Recibió meropenem 1 g e.v. cada 8 hs. durante ocho semanas más azitromicina 500 mg v.o. cada 24 hs. el último mes. Continuó con ciprofloxacina 500 mg c/12 hs más azitromicina 500 mg/día por 28 días más (total, 3 meses de tratamiento). Se obtuvo rápida resolución del síndrome febril, eritrosedimentación 35 mm. la 1ª hora. Hemocultivos de control: negativos. Control evolutivo favorable posterior, asintomático durante 2 meses. A los dos meses comienza con episodios aislados de fiebre hasta 38°C y sudoración nocturna. Examen físico: hepatomegalia no dolorosa. Resto sin particularidades.

Laboratorio: Glóbulos blancos: 13.400/mm<sup>3</sup>, 82% PMN, eritrosedimentación: 40 mm la 1ª hora, hepatograma normal, proteína C reactiva: 48 (normal hasta 6). Se obtuvo desarrollo de *C. fetus* en 4 de 6 hemocultivos. Ecocardiograma transesofágico: sin imágenes de vegetación en válvulas cardíacas ni cable de marcapasos.

Se lo medicó con ertapenem e.v. 1 g/día más azitromicina 500 mg/día v.o. Paciente afebril desde el inicio de la medicación. PET-CT de cuerpo entero sin particularidades. Se planteó discusión interdisciplinaria para definir el tratamiento antibiótico de bacteriemia recurrente por *C. fetus*, otros estudios diagnósticos a solicitar y eventual retiro del marcapasos. Se trasladó a otro nosocomio. Se retiró el marcapaso cuyos cables se enviaron a Microbiología, que informó cultivo negativo. Con el paciente estable se colocó otro marcapaso efectuándose tratamiento de 21 días con ceftriaxona 2 g/día e.v. El paciente evolucionó favorablemente con control clínico y hemocultivos negativos durante un año.

## Discusión

Los casos 1 y 2 presentaron bacteriemia por *C. jejuni* ambos con hemorragia digestiva. La bacteriemia por *C. jejuni* parece ser más frecuente de lo esperado. En un modelo en pollitos, Sanyal y col. demostraron infección sistémica en casi la mitad de los animales desafiados por vía oral con 10<sup>3-6</sup> bacterias aisladas de casos humanos de enteritis.<sup>5</sup> *C. jejuni* es una bacteria invasiva, que se adhiere primero al moco y luego al epitelio intestinal gracias a la flagelina y al lipopolisacárido de la pared, produce además otros factores de virulencia como proteínas de adhesión y de invasión y una toxina citoletal distensora.<sup>6</sup> La bacteria puede producir diarrea acuosa, pero más frecuentemente produce una

diarrea invasiva con presencia de moco, pus y sangre en materia fecal, pudiendo traslocar hacia la submucosa y eventualmente alcanzar la vía hemática produciendo bacteriemia.<sup>7</sup> En Inglaterra y Gales en 11 años se detectaron 294 casos de bacteriemia debidos al género *Campylobacter* de los cuales 89% se debió a *C. jejuni* o *C. coli*.<sup>8</sup> Los casos referidos en el presente informe ocurrieron en pacientes con enfermedades concomitantes compatibles con inmunodepresión: uno con síndrome nefrótico de larga data y otro con hepatopatía crónica con cirrosis. Destacamos que los dos casos presentaron hematemesis y uno de ellos, enterorragia. La evolución fue favorable en ambos casos en 3 a 5 días, lo que no ocurre en pacientes cuya inmunosupresión es debida a HIV, los que suelen tener una evolución más grave.<sup>9</sup> Se han informado casos de tromboflebitis e incluso vasculitis debidos a *C. jejuni*. Nuestros casos tenían enfermedad concomitante crónica, uno de los cuales requería diálisis. Se han descrito casos de enterocolitis con bacteriemia y peritonitis en pacientes con diálisis peritoneal continua ambulatoria.

Los casos 3 y 4 se debieron a *C. fetus*, uno con foco en aneurisma de la arteria femoral y otro con probable foco en marcapaso. *C. fetus* produce raramente infección, principalmente bacteriemia en personas inmunodeprimidas. En 1971 se describió el primer caso de aneurisma micótico aórtico por *C. fetus* y desde entonces solo se han comunicado 14 más. Fuera de la aorta solo se han comunicado 2 casos, uno en la arteria femoral y otro en la poplítea.<sup>10,11</sup> De los 14 casos de AM aórtico, 12 presentaron fiebre y 10 dolor abdominal o dorsal. El paciente con AM de la arteria femoral presentó fiebre y dolor local, mientras que el de la arte-

ria poplítea solo refería dolor local. En el caso expuesto destacamos la localización infrecuente del aneurisma micótico y la ausencia de inmunodepresión evidente. El último caso fue de bacteriemia por *C. fetus* subespecie *fetus* en paciente de 82 años de edad, diabetes y antecedente de cáncer del colon, sin otras causas de inmunodepresión. El diagnóstico fue sospechado por el hallazgo de característicos bacilos gram negativos curvados en los hemocultivos, y certificado por su posterior cultivo e identificación, durante la evaluación de un síndrome febril prolongado sin diarrea (FOI). No se recabaron antecedentes laborales en el paciente de contacto con animales portadores de *C. fetus*, ni contacto con animales domésticos, como así tampoco de consumo de leche no pasteurizada o carne poco cocida. A pesar del tratamiento inicial endovenoso con ertapenem de acuerdo a test de sensibilidad durante cuatro semanas, la bacteremia recurrió; fue posteriormente tratado exitosamente con meropenem durante 8 semanas sin evidencia de enfermedad alguna en un seguimiento posterior por dos meses. Se debe prestar atención a la coloración de Gram durante el subcultivo de los caldos con hemocultivos, en busca de formas características de esta especie, y en ese caso emplear cultivos en microaerofilia a 37 y 42°C.

Otras formas de enfermedad extraintestinal asociada a bacterias de este género son de índole inmunológica o autoinmune, como la artritis reactiva, el síndrome de Reiter y el síndrome de Guillain Barré.<sup>12</sup>

(Recibido: noviembre de 2015.

Aceptado: diciembre de 2015)

## Referencias

1. Notario R, Borda N, Deserti S, Gambandé T. *Infecciones entéricas por Campylobacter jejuni en Rosario*. Medicina (B Aires) 45: 654-8, 1985.
2. Monno R, Rendina M, Ceci G, y col. *Campylobacter fetus bacteremia in an immunocompromised patient: case report and review of the literature*. New Microbiol 27: 281-5, 2004.
3. Morrison VA, Lloyd BC, Chia JK, Tazon CU. *Cardiovascular and bacteriemic manifestations of Campylobacter fetus infection: case report and review*. Rev Infect Dis 12: 387-92, 1990.
4. Borda N, Gambandé T, Notario R. *Dos casos de enteritis con bacteriemia por Campylobacter jejuni*. Medicina (B Aires) 66: 450-52, 2006.

5. Sanyal SC, Islam KMN, Neogy PKB, Islam M, Speelman P, Huq MI. *Campylobacter jejuni* diarrhea model in infant chickens. *Infect Immun* 43: 931-6, 1984.
6. Fernandez H, Trabulsi LR. *Invasive and enterotoxic properties in Campylobacter jejuni and Campylobacter coli strains isolated from humans and animals.* *Biol Res* 28: 205-10, 1995.
7. Konkel ME, Mead DJ, Hayes SF, Cieplak W. *Translocation of Campylobacter jejuni across human polarized epithelial cell monolayer cultures.* *J Infect Dis* 166: 308-15, 1991.
8. Skirrow MB, Jones DM, Sutcliffe E, Benjamin J. *Campylobacter bacteremia in England and Wales, 1981-91.* *Epidemiol Infect* 110: 567-73, 1993.
9. Manfredi R, Nanetti A, Ferri M, Chiodo F. *Fatal Campylobacter jejuni bacteremia in patients with AIDS.* *J Med Microbiol* 48: 601-3, 1999.
10. Montero A, Corbella S, López JA, Santín M, Ballón IH. *Campylobacter fetus-associated aneurysms: report of a case involving the popliteal artery and review of the literature.* *Clin Infect Dis* 24: 1019-24, 1997.
11. Kusniek S, Estenssoro AE, Lima M, Mendes CM, Puech-Leao P. *Abdominal aortic aneurysm infected with Campylobacter fetus spp. Fetus. Report of a case and review of the literature.* *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 50: 284-88, 1995.
12. Dash S, Pai AR, Kamath U, Rao P. *Pathophysiology and diagnosis of Guillain-Barré syndrome - challenges and needs.* *Int J Neurosci* 125: 235-40, 2015.

---

Far too large section of the treatment of disease is today controlled by the big manufacturing pharmacists, who have enslaved us in a plausible pseudoscience. The remedy is obvious- give our students a first-hand acquaintance with disease and give them a thorough practical knowledge of the great drugs and we will send out independent, clearheaded cautious practitioners who will do their own thinking and be no longer at the mercy of a meretricious literature which has sapped our independence.

THE TREATMENT OF DISEASE.

*Una gran parte del tratamiento de las enfermedades es hoy en día controlado por los grandes fabricantes de medicamentos, quienes nos han esclavizado en una pseudociencia plausible. La solución a esto es obvia: demos a nuestros estudiantes un conocimiento de primera mano de la enfermedad y demosle también un conocimiento práctico de las grandes drogas y produciremos profesionales independientes, con ideas claras y cautos que construirán su propio pensamiento y no estarán más a merced de una literatura meretriz que ha minado nuestra independencia.*

WILLIAM OSLER  
EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD. *CAN LANCET*. 1909;42:899-912