



INFORME BREVE

**Descripción de datos clínico-epidemiológicos de
pacientes pediátricos con diarrea por *Aeromonas* spp.
y estudio de la sensibilidad antibiótica de dicho
agente[☆]**



Antonio del Valle de Toro^a, Juan Luis Santos-Pérez^a, José María Navarro-Marí^b
y José Gutiérrez-Fernández^{b,c,*}

^a Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

^b Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

^c Departamento de Microbiología, Universidad de Granada, Granada, España

Recibido el 6 de octubre de 2018; aceptado el 8 de marzo de 2019

Disponible en Internet el 24 de junio de 2019

PALABRAS CLAVE

Aeromonas;
Gastroenteritis;
Epidemiología;
Pediatría

Resumen El objetivo de nuestro estudio fue describir las características clínico-epidemiológicas de los pacientes pediátricos con diarrea por *Aeromonas* spp. y estudiar la sensibilidad antibiótica de dicho agente, a partir del análisis de casos ocurridos en un período de 7 años. *Aeromonas caviae* fue identificada en 93 muestras de heces recuperadas de niños, el 52,2% de ellos fueron varones y el 85,6% menores de 36 meses. La estación del año con menor cantidad de aislamientos fue el invierno (14,4%). Hubo coinfección con otros microorganismos diarreogénicos en el 31,1% de esas muestras. El mayor número de muestras procedió del servicio de urgencias de nuestro hospital (45,6%). El 43,3% de los pacientes presentaron fiebre; el 87,8%, diarrea (43% con productos patológicos) y el 67,8%, vómitos. El 73,3% de los pacientes no precisó ingreso hospitalario. Se encontró una sensibilidad superior al 87% frente a trimetoprima-sulfametoxazol, ciprofloxacina, cefotaxima y cefepime. Todos los pacientes superaron el proceso infeccioso aun cuando el 63,3% no recibió ningún tratamiento antibiótico. Concluimos que el tratamiento antibiótico estaría indicado en casos seleccionados, cuando existe gravedad clínica.

© 2019 Asociación Argentina de Microbiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

[☆] Trabajo presentado en: IX Congreso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica que tuvo lugar del 8 al 10 de marzo en Sevilla y XXIII Reunión anual de la Sociedad Española de Urgencias Pediátricas, que tuvo lugar del 19 al 21 de abril de 2018 en Sitges, Barcelona.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: josegf@go.ugr.es (J. Gutiérrez-Fernández).

KEYWORDS

Aeromonas;
Gastroenteritis;
Epidemiology;
Pediatrics

Epidemiological data description of pediatric patients with diarrhea by *Aeromonas* spp. and the antibiotic susceptibility of this agent

Abstract The aim of our study was to describe the epidemiological features of pediatric patients with diarrhea caused by *Aeromonas* spp. and to study the antibiotic susceptibility of this agent during a seven-year period. *Aeromonas caviae* was identified in 93 stool samples from 52.2% males and 85.6% patients younger than 36 months. The season with the lowest number of isolates was winter (14.4%). Co-infection with other diarrheagenic microorganisms was observed in 31.1% of the cases. The largest number of isolates was obtained from Emergency Department samples (45.6%); 43.3% of the patients presented with fever, 87.8% with diarrhea (43% of these cases were associated with pathological products) and 67.8% with vomiting, while 73.3% of the patients did not require hospital admission. Susceptibility higher than 87% was observed to trimethoprim-sulfamethoxazole, ciprofloxacin, cefotaxime and cefepime. All the patients overcame the infectious process and 63.3% of them did not receive any antibiotic treatment during the process. *A. caviae* was the isolated species associated with intestinal infection. Antibiotic treatment would be specifically indicated in cases selected for their clinical severity. © 2019 Asociación Argentina de Microbiología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

La diarrea de origen infeccioso es una gran preocupación para la salud pública en todo el mundo, y constituye la segunda causa de mortalidad en niños menores de 5 años. En un estudio previo en nuestra área de referencia en el que se incluyeron pacientes de todas las edades, se describió una incidencia acumulada de 430 casos/100.000 habitantes⁸. En el conjunto de las enteritis, las relacionadas con el género *Aeromonas* no representan una causa bacteriana importante en la mayoría de los casos. Al día de hoy sigue siendo controvertida su significación global², y el conocimiento que se tiene sobre dicha infección es bastante escaso.

El género *Aeromonas* (familia *Aeromonadaceae*)¹² comprende un grupo de bacilos gram-negativos, anaerobios facultativos, autóctonos de ambientes de agua salada y dulce. Se los puede aislar de grifos de agua corriente y pueden ocasionar brotes epidémicos¹⁵. La infección por estos agentes se vincula con un amplio espectro de enfermedades en animales de sangre caliente y fría. La localización intestinal es la más documentada en el ser humano, aunque también se ha descrito su aislamiento de exudados de herida y fascitis necrosantes (con localización abdominal u otra), también de sangre².

El objetivo de nuestro estudio fue describir las características clínico-epidemiológicas de los pacientes pediátricos con diarrea por *Aeromonas* spp. y estudiar la sensibilidad antibiótica de dicho agente.

Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo de pacientes con menos de 14 años, en los que se aisló *Aeromonas* en coprocultivo, entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2016. Todas las muestras fueron analizadas en el Servicio de Microbiología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada, que atiende a una población aproximada de 440.000 personas. Los datos clínicos se recogieron de la historia de salud digital Diraya[®] (registro empleado en el Sistema Sanitario Público de Andalucía); estos fueron sexo, edad, presencia de enfermedad de base, fecha de recolección de la muestra y estación

del año, coinfección simultánea con otro microorganismo, procedencia de la muestra (planta de hospitalización, urgencias de pediatría o atención primaria), síntomas clínicos (fiebre $\geq 38^\circ\text{C}$, diarrea asociada o no a la presencia de sangre, moco o pus en las heces y vómitos), sensibilidad en el antibiograma a cotrimoxazol (TMP-SMX), ciprofloxacina, cefotaxima y cefepime, uso posterior de antibioticoterapia y necesidad de ingreso hospitalario.

Para la identificación de los enteropatógenos, las muestras se sembraron en los siguientes medios de cultivo: CampyBAP[®] 10% SB (Becton Dickinson, Madrid, España), McConkey (Becton Dickinson) y CIN (Becton Dickinson). Una alícuota de las heces se sembró en medio líquido selenito (Becton Dickinson) para el enriquecimiento de *Salmonella* spp., y tras 24 h de incubación a 37°C se realizó un subcultivo en medio sólido Hektoen (Becton Dickinson). Los medios fueron reincubados durante 48 h.

Aquellas colonias compatibles se identificaron siguiendo el siguiente esquema: a las que crecieron alrededor del disco de cefoxitina se les realizó la prueba de la oxidasa y si esta era positiva se añadió una identificación mediante espectrometría de masas (MALDITOF[®], Bruker Daltonics). Las colonias compatibles con *Salmonella* spp., *Yersinia* y *Aeromonas* fueron identificadas mediante MALDITOF[®], y el antibiograma se realizó mediante microdilución Microscan Walkaway[®] (Siemens Healthcare Diagnostics, Munich, Alemania). A las colonias de *Salmonella* spp. se les realizó una aglutinación con partículas de látex para la determinación del serogrupo. Para el resto de los agentes se siguieron protocolos previamente descritos⁸.

El protocolo del estudio se llevó a cabo conforme con la Declaración de Helsinki y las normas de la Comisión Local de Ética e Investigación Sanitaria. Este fue un estudio no intervencionista, con ninguna investigación adicional a los procedimientos rutinarios. El material biológico se utilizó solo para el diagnóstico estándar de enteritis, siguiendo las prescripciones de los médicos. No se realizó muestreo

adicional ni modificación del protocolo diagnóstico de rutina. Se realizaron los análisis de datos utilizando una base de datos anónima. Por lo tanto, no se consideró necesario obtener el consentimiento informado, según lo señalado por las pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud en seres humanos de la Organización Mundial de la Salud. La entidad que concedió el permiso para acceder a los datos y utilizarlos fue la Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica del Hospital Virgen de las Nieves de Granada, España.

Se realizó un análisis descriptivo de los datos, en el que se calcularon las frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas, y las medidas de tendencia central y dispersión para las numéricas. Los datos se analizaron con el software IBM SPSS® Statistics 19.

Durante los 7 años que comprendió nuestro período de estudio, en el servicio de microbiología de nuestro hospital se identificaron un total de 3.879 microorganismos con significación clínica a partir del estudio microbiológico de muestras de 3.333 pacientes: 2.369 fueron bacterias (61,1%), 1.152 virus (29,7%) y 358 parásitos (9,2%), que se aislaron de heces de 1.811 varones (54,3%) y 1.522 mujeres (45,7%), con una media de edad de 21,3 años (rango: un día a 101 años). La cantidad de pacientes en edad pediátrica (hasta 14 años) fue 2.163 (64,9%), dentro de esta categoría, el rango de edad más frecuente fue el de niños menores de 2 años (44,1%).

Globalmente, el 32,6% correspondieron a estudios solicitados desde centros de atención primaria; el 3,9% fueron solicitados desde consultas externas hospitalarias y el 63,5% desde urgencias externas o salas de hospitalización.

En el lapso considerado, *Aeromonas caviae* fue aislada de un total de 229 muestras y representó el 0,059% del total de microorganismos y el 0,097% del total de bacterias identificadas. Del total de muestras, 93 coprocultivos correspondieron a niños de 0 a 14 años procedentes de atención hospitalaria (salas de hospitalización y urgencias de pediatría) y de atención primaria de nuestra área de referencia (Área Hospitalaria Norte de Granada, que comprende los distritos sanitarios de Atención Primaria Granada Norte, Santa Fe y la Zona Básica de Salud de Alcalá la Real-Jaén).

En relación con esos 93 coprocultivos, en 3 casos no se pudo acceder a los datos referidos al proceso patológico de interés. De las 90 muestras restantes, 47 (52,2%) procedían de varones y 30 (33,3%) fueron recogidas de pacientes de menos de un año, 31 (34,4%) de pacientes de 12 a 23 meses, 16 (17,8%) de pacientes de 24 a 35 meses y 13 (14,4%) de pacientes de 3 a 14 años.

En la figura 1 se reflejan los casos registrados a lo largo de los años. De ellos, 27 muestras (30%) se obtuvieron en primavera, 26 (28,9%) en verano, 24 (26,9%) en otoño y 13 (14,4%) en invierno. En 28 muestras (31,1%) se halló coinfección con otro microorganismo: en 23 casos con *Campylobacter jejuni*, en 3 con *Campylobacter coli*, en un caso con norovirus y en el restante con *Giardia lamblia*. En relación con la procedencia de esas muestras, 41 (45,6%) procedían del servicio de urgencias de pediatría, 32 (35,6%) de atención primaria y 17 (18,9%) de la planta de hospitalización. En cuanto a la sintomatología acompañante de los pacientes, 39 niños (43,3%) presentaron fiebre y 79 (87,8%) diarrea; de estos últimos, 34 casos (43%) se asociaron con productos patológicos. Por otro

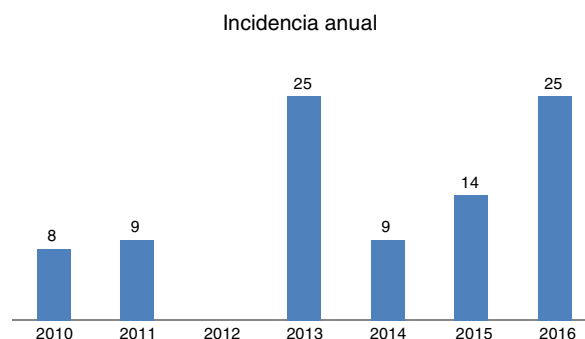


Figura 1 Casos registrados entre los años 2010 y 2016.

lado, 4 pacientes (4,4%) no presentaron síntomas de diarrea; el motivo que determinó la solicitud del coprocultivo fue en esos niños el dolor abdominal crónico (2 casos), el cumplimiento del protocolo diagnóstico del recién nacido con fiebre sin foco (un caso) o el análisis de pérdidas por colostomía (un caso). Asimismo, en la historia clínica de 7 pacientes no se especificaba si presentaban diarrea. Los vómitos estuvieron presentes en 61 pacientes (67,8%), pero en 7 (7,8%) no se encontró información en la historia clínica.

Entre los antecedentes de los afectados se destacó la prematuridad (10 pacientes, 11,1%) y la enfermedad digestiva previa (10 pacientes, 11,1%, incluyendo atresia de vías biliares, clorhidrorrea congénita, colitis ulcerosa o pacientes con ileostomía o gastrostomía). Finalmente, hubo antecedente de asma en 13 pacientes (14,4%).

La hospitalización no fue necesaria en la mayoría de los pacientes (66; 73,3%), aunque 15 (16,7%) la requirieron a causa de la sintomatología gastrointestinal (en todos esos casos, *Aeromonas* spp. fue el único microorganismo aislado, salvo en un caso en el que también se aisló norovirus) y 9 (10%) por motivo distinto. Cabe destacar, además, que hubo una baja tasa de ingresos de pacientes procedentes desde el sector de atención primaria (uno de 32; 3,1%).

El estudio de sensibilidad a los antibióticos puso de manifiesto la excelente actividad de TMP-SMX en el 92,5% (74) de las 80 cepas ensayadas, de ciprofloxacina en el 94,7% (72) de 76 estudiadas y de cefepime en el 96% (48) de las 50 cepas ensayadas. Menor actividad mostró la cefotaxima, con un 87,8% (43) de sensibilidad en 49 cepas ensayadas.

El estudio mostró que 57 pacientes (63,3%) no recibieron ningún tratamiento con antibiótico, bien porque el paciente no acudió a la revisión tras la toma de la muestra de heces, bien porque el paciente presentó mejoría clínica en el momento en que se encontraban los resultados disponibles o porque el facultativo no le dio relevancia clínica al resultado obtenido. En cambio, 32 individuos (35,5%) sí recibieron antibioticoterapia: 13 (14,4%) de forma empírica y 19 (21,1%) la iniciaron tras conocerse el resultado del coprocultivo.

Los 2 antibióticos elegidos con más frecuencia fueron la azitromicina y la TMP-SMX. El primero se utilizó en 10 de los 32 pacientes (32,2%), 9 de esos 10 pacientes (90%) tenían coinfección con *Campylobacter* spp. TMP-SMX se utilizó también en 10 pacientes (32,2%), únicamente 4 individuos de este grupo tenían coinfección con *Campylobacter* spp. en los coprocultivos. Otros antibióticos utilizados con menor frecuencia fueron amoxicilina,

amoxicilina-clavulánico, cefotaxima, cefixima, ceftazidima y ciprofloxacina. En un paciente (1,1%) no se encontró infección en la historia clínica acerca de si recibió antibiótico posteriormente.

El género *Aeromonas* tiene una distribución global. En el hombre, son 3 las principales especies causantes de infección: *Aeromonas caviae*, *Aeromonas hydrophila* y *Aeromonas veronii*². En infecciones intestinales, *A. caviae* ha resultado ser el microorganismo más frecuente, como sucedió en nuestro caso, el cual demostró afectar principalmente a menores de 5 años¹⁰. *Aeromonas* spp. ha sido descrita como una bacteria causante de diversas manifestaciones intestinales, fundamentalmente de diarreas con distintas formas de presentación (secretora aguda, disentería, crónica, del viajero, etc.)¹⁰ y de casos aislados de síndrome urémico hemolítico asociados a enterocolitis por *A. hydrophila*⁶, así como de algunos casos de sepsis en pacientes pediátricos⁷. Por lo tanto, las medidas para reducir la tasa de infección intestinal pasan por minimizar la ingesta oral procedente de fuentes de agua no potabilizadas, sobre todo en los meses estivos, debido a su carácter mesófilo, como ocurrió en nuestro caso.

El papel que juega la infección por *Aeromonas* spp. como causante de diarrea es aún al día de hoy controvertido, ya que se han aislado cepas no virulentas de heces de individuos asintomáticos (con una frecuencia del 1-4% en países en vías de desarrollo y < 1% en países industrializados)². En un intento de provocar infección administrando cepas de *A. hydrophila* en voluntarios sanos, solo se produjo un cuadro diarreico en el 3,5% de los individuos del ensayo⁵, aunque la selección de las cepas pudo no haber sido óptima. Además, es llamativa la alta tasa de coinfección con otros microorganismos que están bien caracterizados como diarregénicos, hecho encontrado tanto en nuestro estudio como en la literatura¹.

No obstante, a pesar de estar descrita la existencia de portadores sanos de *Aeromonas* spp., varios estudios han demostrado cómo estas bacterias son causa de brotes epidémicos de diarrea¹³, incluyendo la forma de diarrea del viajero, que puede ser responsable de hasta el 2% de los casos¹⁴, sin encontrar una preferencia geográfica clara.

Se han estudiado los genes asociados a la virulencia de las distintas cepas de *Aeromonas* spp., lo que podría explicar su distinta patogenicidad en ciertos casos: se han caracterizado genes que codifican enterotoxinas citotónicas termolábiles (*alt*) y termoestables (*ast*) y enterotoxinas citotóxicas y hemolíticas (*hylA* y *aerA*); las especies *A. hydrophila* y *Aeromonas aquariorum* son las que presentaron un mayor potencial de virulencia y *A. caviae* la que albergó menor número de genes asociados a la virulencia^{9,11}.

En principio, el tratamiento de la diarrea secundaria a la infección por *Aeromonas* spp. es sintomático, mediante soluciones de rehidratación oral e intravenosa. La antibióticoterapia, al igual que ocurre en otros procesos gastroentéricos, estaría indicada en pacientes con diarrea grave, inmunodepresión o bacteriemia. Según los datos de nuestro estudio, la terapia más adecuada podría ser TMP-SMX en los pacientes ambulatorios, y podría usarse ciprofloxacina en casos seleccionados, de acuerdo con la restricción de uso de las quinolonas en edad pediátrica. Las cefalosporinas de 3.ª o 4.ª generación deberían reservarse para pacientes hospitalizados o con criterios de riesgo. Algunos estudios muestran

una alta sensibilidad de *Aeromonas* spp. a la azitromicina³, lo que apoyaría el uso de este antibiótico no solo en la infección por este germen, sino como tratamiento empírico de elección frente a la sospecha de diarrea bacteriana en niños. En cuanto a la duración del tratamiento, este debe guiarse por la clínica, ya que hasta la fecha no hay ensayos clínicos que aporten información acerca de la duración de la terapia, aunque lo razonable podría ser tratar durante 3 días el cuadro diarreico y prolongarlo por 2 semanas en caso de asociarse con bacteriemia⁴. No obstante, dada la controversia que existe aún sobre el papel que desempeña *Aeromonas* spp. en la patogenicidad de la enteritis aislada, sería prudente valorar cuidadosamente su aislamiento en heces en función del contexto clínico que presente el paciente, y considerar que la virulencia específica de las distintas cepas podría explicar su distinto grado de patogenicidad. Además, debe considerarse el motivo por el cual se solicitó el coprocultivo, por ende, el tratamiento antibiótico estaría indicado solo en casos seleccionados, que así lo justificaran.

Financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Gómez-Campdera J, Muñoz P, López-Prieto F. Gastroenteritis por *Aeromonas* en pediatría. An Esp Pediatr. 1996;44:548-52.
2. Janda JM, Abbott SL. The genus *Aeromonas*: Taxonomy, pathogenicity, and infection. Clin Microbiol Rev. 2010;23:35-73.
3. Jover-García J, Pérez-Doñate V, Colomina-Rodríguez J. *In-vitro* activity of azithromycin in faecal isolates of *Aeromonas hydrophila* [Article in Spanish]. An Pediatr (Barc). 2017;86:226-7.
4. Mensa J, Gatell JM, García-Sánchez JE, Letang E, López-Suñe E, Marco F. Guía de Terapéutica Antimicrobiana 2018. 28.ª ed Barcelona: Antares; 2018.
5. Morgan DR, Johnson PC, DuPont HL, Satterwhite TK, Wood LV. Lack of correlation between known virulence properties of *Aeromonas hydrophila* and enteropathogenicity for humans. Infect Immun. 1985;50:62-5.
6. Robson WL, Leung AK, Trevenen CL. Haemolytic-uraemic syndrome associated with *Aeromonas hydrophila* enterocolitis. Pediatr Nephrol. 1992;6:221.
7. Rodríguez CN, Campos R, Pastran B, Jimenez I, Garcia A, Meijomil P. Sepsis due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Aeromonas hydrophila* in a pediatric patient with diarrhea and pneumonia. Clin Infect Dis. 2005;41:421-2.
8. Sánchez-Capilla AD, Sorlózano-Puerto A, Rodríguez-Granger J, Martínez-Brocal A, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. Etiología infecciosa de las diarreas estudiadas en un hospital de tercer nivel durante un periodo de cinco años. Rev Esp Enferm Dig. 2015;107:89-97.
9. Silva LCAD, Leal-Balbino TC, Melo BST, Mendes-Marques CL, Rezende AM, Almeida AMP. Genetic diversity and virulence potential of clinical and environmental *Aeromonas* spp. isolates from a diarrhea outbreak. BMC Microbiol. 2017; 17:179.

10. Soltan Dallal MM, Mazaheri Nezhad Fard R, Kavan Talkhabi M, Aghaiyan L, Salehipour Z. Prevalence, virulence and antimicrobial resistance patterns of *Aeromonas* spp. isolated from children with diarrhea. *Germs*. 2016;6:91–6.
11. Sreedharan K, Philip R, Singh IS. Virulence potential and antibiotic susceptibility pattern of motile aeromonads associated with freshwater ornamental fish culture systems: A possible threat to public health. *Braz J Microbiol*. 2012;43: 754–65.
12. Thompson F, Gomez-Gil B. International Committee on Systematics of Prokaryotes Subcommittee on the taxonomy of Aeromonadaceae, Vibrionaceae and related organisms Minutes of the meeting, 13 November 2017, Chicago, USA. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2018;68:2111–2.
13. Tsheten T, Tshering D, Gyem K, Dorji S, Wangchuk S, Tenzin T. An outbreak of *Aeromonas hydrophila* food poisoning in dept-sang village, Samdrup Jongkhar Bhutan, 2016. *J Res Health Sci*. 2016;16:224–7.
14. Vila J, Ruiz J, Gallardo F, Vargas M, Soler L, Figueras MJ. *Aeromonas* spp. and traveler's diarrhea: Clinical features and antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis*. 2003;9: 552–5.
15. Winn H, Allen S, Janda W, Koneman E, Procop G, Schreckenberger P. Bacilos gramnegativos curvos fermentadores oxidasa positivos: campilobacterias vibriones. En: Elmer W, Koneman, editores. *Koneman diagnostico microbiológico texto y atlas en color*. 6.^a ed Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2006. p. 397–9.