

Sepsis por *Vibrio vulnificus*: reporte de dos casos en ciudades de altura en el Ecuador

Diana Villacrés⁽¹⁾ Linda Isabel Díaz⁽²⁾ Paul Herrera⁽³⁾ Fernando Naranjo⁽⁴⁾ Ana Cecilia Vargas⁽⁵⁾ Elena Sierra⁽⁵⁾
Diana Freire⁽⁶⁾ Edgar Palacios⁽⁶⁾ José Paez⁽⁷⁾ Jeannete Zurita⁽⁵⁾



Este artículo está bajo una licencia de Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported License

OPEN ACCESS

1 Postgrado de Medicina Familiar; Hospital Vozandes Quito
2 Servicio de Cirugía General; Hospital Vozandes Quito
3 Servicio de Medicina Interna; Hospital Vozandes Quito
4 Servicio de Cirugía Vascular; Hospital Vozandes Quito
5 Servicio de Microbiología y Tuberculosis; Hospital Vozandes Quito
6 Unidad de Cuidados Intensivos; Hospital Vozandes Quito
7 Servicio de Hematología; Hospital Vozandes Quito

Correspondencia:

Dra. Jeannete Zurita. Servicio de Microbiología y Tuberculosis, Hospital Vozandes Quito; Quito-Ecuador
E-mail: jzurita@hcjb.org

Recibido: 04 - Octubre - 2013

Aceptado: 16 - Diciembre - 2013

Palabras clave: Enfermedades infecciosas, Infecciones por *Vibrio*, *Vibrio vulnificus*, Shock séptico, Reporte de caso, Ecuador.

Forma de citar este artículo:

Villacrés D, Díaz LI, Herrera P, Naranjo F, Vargas AC, Sierra E, et al. Sepsis por *Vibrio vulnificus*: reporte de dos casos en ciudades de altura en el Ecuador. Rev Med Vozandes 2013; 24: 53 - 58.

Keywords: Infectious disease, *Vibrio* infections, *Vibrio vulnificus*, Septic shock, Case Report, Ecuador

Resumen

Contexto

La infección por *Vibrio vulnificus* está generalmente relacionada con el contacto de heridas con agua de mar y el consumo de mariscos bivalvos. No se han publicado hasta la fecha casos causados por *Vibrio vulnificus* en el Ecuador.

Presentación de los casos

Se describen dos casos de sepsis fatal. El primer caso fue un hombre de 69 años, residente en Ibarra (2220 m.s.n.m.), que tenía como enfermedad de base diabetes mellitus tipo 2, artritis reumatoide y hepatopatía. El segundo fue un hombre de 26 años, residente en Quito (2800 m.s.n.m.), con antecedente de anemia aplásica bajo tratamiento. Ambos pacientes ingresaron febriles y presentaron un deterioro rápidamente progresivo, sin respuesta al manejo de soporte y antibiótico-terapia en cuidados intensivos, falleciendo en menos de 48 horas posteriores a su ingreso. En los hemocultivos se identificó la presencia de *Vibrio vulnificus*.

Conclusión

El reporte de estos casos pone en alerta la presencia de esta bacteria como causa de sepsis en pacientes con factores de riesgo. El reconocimiento oportuno del cuadro clínico, el tratamiento de soporte, terapia antibiótica y un equipo multidisciplinario, son pilares fundamentales en el manejo de este tipo de infecciones.

Abstract

Vibrio vulnificus sepsis: report of two cases in high altitude cities from Ecuador

Context

Vibrio vulnificus infection usually is related to the contact of wounds with seawater and bivalve shellfish consumption. Non-cases has been published of this infection in Ecuador.

Case Report

Two cases of septic shock are described. The first case was a man (69 years old) from Ibarra city (2220 m.s.l.) who had diabetes mellitus, rheumatoid arthritis and liver disease. The second case was a man (26 years old) resident in Quito city (2800 m.s.l.) with a history of treated aplastic anemia. Both patients were admitted febrile and showed a fast and progressive deterioration, without response to support management and antibiotic therapy in the intensive care unit. They died within 48 hours after admission. Blood cultures were positive for *Vibrio vulnificus*.

Conclusion

The report of these cases must put on alert for the presence of this bacterium as a cause of sepsis in patients with risk factors. Early recognition of clinical data, the supportive management, antibiotic therapy and a multidisciplinary team are essentials for the outcome.

Introducción

Los vibrios son bacterias gram negativas, curvas, facultativamente anaeróbicas, con un único flagelo polar que les confiere una movilidad típica. El género comprende al menos doce especies patógenas para los seres humanos, ocho de las cuales pueden causar o estar asociadas con enfermedades transmitidas por alimentos. Algunas especies se asocian principalmente con enfermedades gastrointestinales (*V. cholerae* y *V. parahaemolyticus*), mientras que otras pueden causar enfermedades no intestinales, como la septicemia (*V. vulnificus*). Algunas de las especies de vibrios están relacionadas con contaminación fecal, sin embargo *Vibrio vulnificus*, cuyo hábitat natural son los mares, no está relacionado con este tipo de contaminación. Este tipo de vibrio requiere para su desarrollo temperaturas superiores a 20°C y aguas con una salinidad entre 0.5 y 2.5%. También puede encontrarse en todos aquellos organismos marinos que se alimentan por filtración, como los bivalvos, cangrejos y algunos peces^[1-3].

La infección por *Vibrio vulnificus* es una enfermedad poco común pero potencialmente mortal. Se manifiesta principalmente en dos formas: septicemia primaria o infección primaria de heridas^[2-4]. El primer reporte de infección por este vibrio en seres humanos se realizó en 1979. No se han publicado hasta la fecha casos causados por *Vibrio vulnificus* en el Ecuador.

Presentación de los casos

Caso N° 1

Hombre de 69 años con antecedente de diabetes mellitus tipo 2, de 6 años de evolución, manejado con hipoglicemiante oral; artritis reumatoide tratada con antiinflamatorios y corticoides, y hepatopatía no especificada. Residente en la ciudad de Ibarra (2220 m.s.n.m.). Sin causa aparente presentó dolor abdominal, ede-

ma de miembro inferior derecho, malestar general y fiebre de doce horas de evolución, por lo cual acudió al servicio de emergencia del Hospital Vozandes Quito.

A su ingreso (03/12/2012) el paciente se encontraba consciente, deshidratado, normotenso (110/70 mmHg), taicárdico (120 lat/min), con temperatura axilar 37.2°C y polipneico (30 resp/min). En el examen físico se destacó: murmullo vesicular disminuido en ambos campos pulmonares; hepatomegalia dolorosa, a cuatro centímetros de reborde costal; aumento de volumen del miembro inferior derecho, con cara anterior sensible, eritematosa y con aumento de temperatura local; además, presencia de pequeña lesión equimótica en la cara anterolateral y pequeñas flictenas (**foto 1**). Pulsos distales presentes y signo de Homans positivo. No se registró si paciente sufrió trauma en el miembro inferior derecho.

Los exámenes de ingreso reportaron: recuento de glóbulos blancos de 6700/mm³ con neutrofilia 84.8%, plaquetopenia de 57000, hematocrito de 35.7%; una procalcitonina en 40.18 ng/mL, creatinina 2.19 mg/dL, sodio 138 mEq/L, potasio 4.3 mEq/L, cloro 106 mEq/L; glicemia 73mg/dL, bilirrubinemia total 3.28 mg/dL, AST 68.3, ALT 38.0, tiempo de protrombina 24.1. En la gasometría arterial PaO₂: 56.8 mmHg, saturación: 86.4%, PaCO₂: 19.1 mmHg, pH: 7.35, bicarbonato: 10.4 mEq/L, exceso de base: -12.8 mEq/L.

La radiografía de tórax mostró incremento en el tamaño de la silueta cardiaca, prominencia de botón aórtico, sin lesión patológica pleuropulmonar activa. En la tomografía de abdomen: lesión nodular de 5.5 cm a nivel del lóbulo derecho de hígado, probable lesión infecciosa – inflamatoria, pequeña cantidad de líquido libre perihepático y hepato-esplenomegalia.



Foto1. Miembro inferior derecho al momento del ingreso, con presencia de zona equimótica y flictenas.

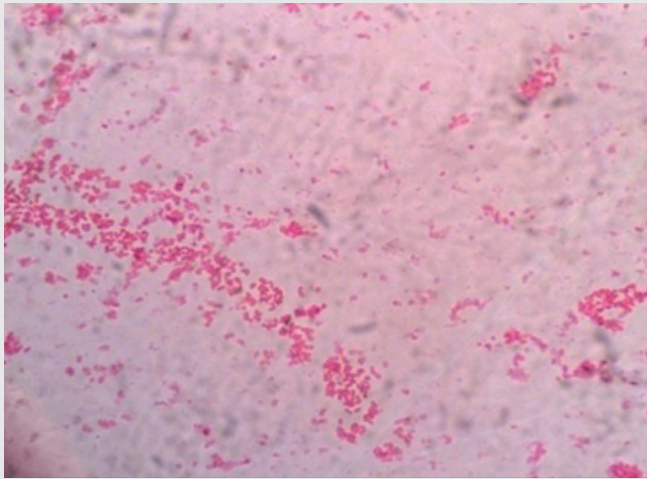


Foto2. Tinción de Gram del hemocultivo. Obsérvese los bacilos Gram negativos curvos.

La ecosonografía de miembro inferior derecho indicó presencia de trombosis venosa profunda a nivel de la tibial anterior y peronea, con importante edema de tejido celular subcutáneo sobre este nivel. En la angiogramografía se identificó tromboembolia pulmonar bilateral.

Con los diagnósticos de falla multiorgánica, tromboembolia pulmonar, trombosis venosa profunda, insuficiencia renal aguda, diabetes mellitus, hepatomegalia y absceso versus masa hepática, el paciente fue ingresado a cuidados intermedios, donde se inició empleo de heparina de bajo peso molecular y terapia antibiótica combinada (imipenem y metronidazol). Durante las primeras horas de hospitalización el paciente permaneció hipotenso, con oliguria, hipoglicemia y acidosis metabólica, por lo cual fue trasladado a cuidados intensivos. En ese momento al examen físico presentaba un abdomen distendido y muy doloroso en hipocondrio derecho, edema en miembro inferior derecho, sin pulsos y con una zona de ischemia en cara posterior, hasta la mitad del muslo y con múltiples flictenas.

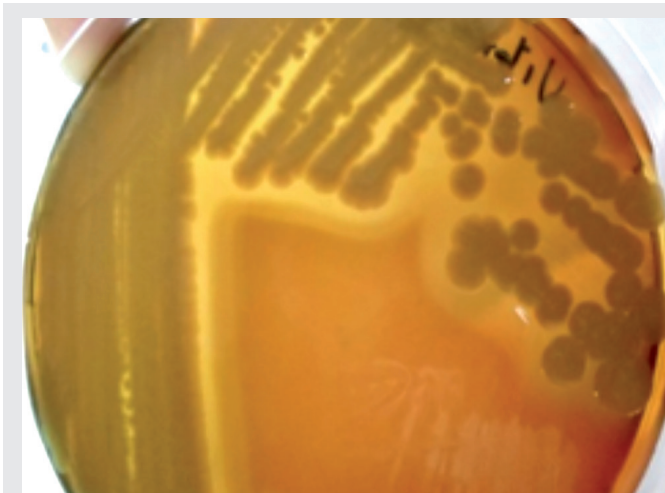


Foto3-A. Colonia de *Vibrio vulnificus* en agar sangre. Obsérvese la hemólisis característica de algunos vibrios

El paciente tuvo un progresivo deterioro del estado general y hemodinámico, pese a la administración de líquidos. Persistió la hipotensión por lo cual se emplearon vasoactivos a dosis crecientes y bicarbonato de sodio, sin conseguirse una mejoría de la acidosis metabólica. Además, persistieron la hipoglicemia y oliguria. Se decidió suspender imipenem y cambiar a vancomicina, debido a sospecha de infección causada por estafilococos y estreptococos.

Con evidencia de flictenas a lo largo de pantorrilla y cara anterior de pierna derecha y otras pequeñas en pantorrilla izquierda, así como cianosis marmórea en pantorrilla y hueso poplíteo derecho, se realizó una fasciotomía, encontrándose músculos de aspecto normal y líquido amarillento, sin mal olor. El paciente continuó hemodinámicamente inestable, con incrementos en dosis de vasoactivos, sin revertir la oliguria.

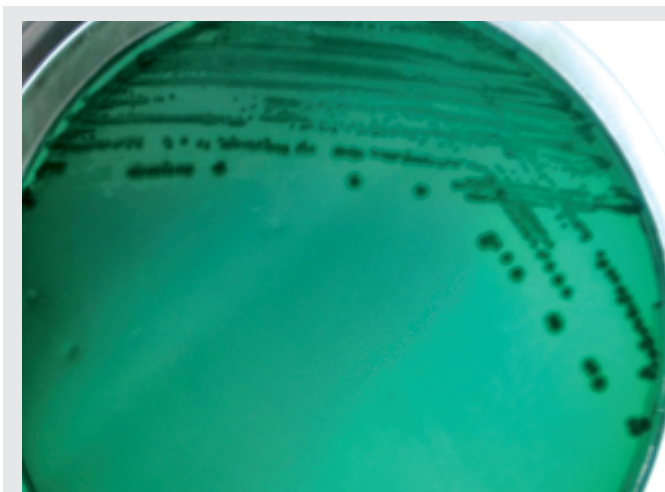


Foto3-B. *Vibrio vulnificus* en agar TCBS.

Durante el segundo día de hospitalización el paciente presentó fibrilación auricular, la cual fue controlada con amiodarona. La valoración por Infectología ante posible shock tóxico por estafilococo y/o estreptococo, recomendó continuar con vancomicina. El paciente desarrolló taquicardia ventricular y paro cardio-respiratorio. Se efectuaron maniobras de reanimación cardiopulmonar durante 7 minutos y se mantuvo estable. En el tercer día de hospitalización, presentó actividad eléctrica sin pulso, asistolia y choque refractario, lo cual derivó en el fallecimiento del paciente. En este día se recibieron los resultados de los diversos cultivos realizados, entre los cuales el mielocultivo fue negativo, mientras que en el de líquido procedente de las flictenas en pierna y dos hemocultivos se obtuvo desarrollo de *Vibrio vulnificus*; **fotos 2, 3A y 3B.**

CASO N° 2

Paciente masculino de 26 años, residente en la ciudad de Quito (2800 m.s.n.m.), con antecedente de anemia aplásica diagnosticada hace 2 años, en tratamiento con prednisona, danazol, talidomida y transfusiones cada 15 días. Acudió a emergencia del Hospital Vozan-

Tabla 1. Patrones de sensibilidad del *Vibrio vulnificus* aislados en los pacientes.

Antibiótico	CASO N° 1		CASO N° 2	
	CIM (µg/mL)	Interpretación	CIM (µg/mL)	Interpretación
Ampicilina	< 2	Sensible	< 2	Sensible
Ampicilina sulbactam	< 2	Sensible	< 2	Sensible
Ceftriaxona	< 1	Sensible	< 1	Sensible
Ceftazidima	< 1	Sensible	< 1	Sensible
Cefepima	< 1	Sensible	< 1	Sensible
Imipenem	< 1	Sensible	< 0.25	Sensible
Amikacina	8	Sensible	8	Sensible
Gentamicina	< 1	Sensible	< 1	Sensible
Ciprofloxacino	< 0.25	Sensible	< 0.25	Sensible
Trimetoprima-sulfametoxazol	< 20	Sensible	< 20	Sensible

des (30/08/2013) por alza térmica no cuantificada, deposiciones diarreicas por dos ocasiones (sin moco, ni sangre), náusea que llegó al vómito por dos ocasiones, acompañado por dolor de gran intensidad en pantorillas. Al examen físico el paciente estaba consciente, orientado, febril, hidratado. Cuello sin adenopatías. Examen cardiopulmonar y de abdomen normales. Se realizaron exámenes de laboratorio que mostraron: leucocitos 1.840, neutrófilos 44%, linfocitos 45.7%; hemoglobina 7 mg/dL, hematocrito 21.5%, plaquetas 8000, creatinina 1.13 mg/dL, sodio 136 mEq/L, potasio 4.7 mEq/L, PCR 123.45, calcio 9.4 mEq/L, magnesio 1.45 mEq/L. Se decidió su ingreso a hospitalización, donde se tomó muestra para hemocultivos. En la ecografía venosa se observó trombosis venosa de miembro inferior derecho. La antibioticoterapia se inició con cefepime y moxifloxacino. El paciente presentó deterioro progresivo y a las 48 horas del ingreso se encontraba taquicárdico, hipotenso y con mala perfusión tisular, siendo trasladado a la unidad de cuidados intensivos. Los nuevos exámenes de laboratorio reportaron leucocitos 660, neutrófilos 28%, linfocitos 59%, hemoglobina 7.3 mg/dL, hematocrito 22.5%, plaquetas 4000, creatinina 1.63 mg/dL, calcio 7.1 mEq/L, magnesio 1.63 mEq/L, sodio 125 mEq/L, potasio 5.3 mEq/L; Gasometría con pH: 6.6, PCO₂: 56.4, PO₂: 26.2, HCO₃: 6.4; y se decidió rotación a meropenem. Posteriormente el paciente desarrolló crisis convulsiva y paro cardio-respiratorio por tres ocasiones, requiriendo reanimación básica y avanzada, ventilación mecánica, administración de vasoactivos y bicarbonato. La evolución fue desfavorable y falleció a las 24 horas de su ingreso. El desarrollo bacteriano en los hemocultivos reportó presencia de *Vibrio vulnificus*.

Para la identificación de la especie se amplificó una región de 1500 pb del gen *rrs*, la cual fue posteriormente secuenciada (MacroGen). La secuencia se editó en el programa Geneious Pre Versión 5.6 y se comparó con las secuencias disponibles en el banco de genes mediante la herramienta BLAST. La cobertura del gen fue del 99% y la identidad de los aislados con la secuencia de *Vibrio vulnificus* del 100%.

El patrón de sensibilidad determinado en el aislamiento de *Vibrio vulnificus* en ambos pacientes se expone en la **tabla 1**.

Discusión

Los pacientes con septicemia primaria por *Vibrio vulnificus* tienen una mayor frecuencia de enfermedades hepáticas subyacentes (cirrosis o hepatitis), tumores malignos, uso de agentes inmunosupresores, uso de esteroides, insuficiencia renal crónica^[1, 2]. La mayoría de casos que presentan esta septicemia primaria reportan la aparición de síntomas tras la ingestión de ostras u otros moluscos una semana previa^[5]. Sin embargo, en los dos casos comentados no se estableció la relación entre consumo de mariscos y aparición de síntomas.

Se conoce que *Vibrio vulnificus* infecta las heridas de personas por lo demás sanas. Esas infecciones de las heridas son resultado, la mayor parte de las veces, de la contaminación de heridas pre-existentes con agua de mar o tras el contacto con pescado o marisco^[3, 4]. No obstante, en los casos presentados no se registró antecedentes de trauma, ni contacto con agua de mar. En un reducido número de casos, *Vibrio vulnificus* se ha aislado de pacientes con enfermedad gastrointestinal y hepatopatía. Esta última conlleva a aumentar los depósitos de hierro, demostrando la avidéz del *Vibrio* por el hierro^[6]. A través de estudios realizados en animales se sabe que *Vibrio* requiere de tiempos de exposición breves (30 min) para inducir efectos citotóxicos. Cuatro horas después de su inoculación en el duodeno se encuentra en la sangre periférica. El período de incubación es de 18 horas a 1.6 días, sin que exista diferencia en este punto entre los pacientes con o sin daño hepático^[2, 4]. Si bien el primer caso presentado portaba una hepatopatía no

determinada, no manifestó enfermedad diarreica aguda previa, mientras que el segundo caso fue un paciente inmunodeprimido que manifestó enfermedad gastrointestinal.

El *Vibrio* es una bacteria que posee una amplia gama de factores de virulencia, incluyendo neutralización del ácido gástrico, expresión de polisacárido capsular, que aumenta su resistencia a los mecanismos bacteriostáticos y disminuye la posibilidad de fagocitosis por parte del sistema retículo-endotelial, adquisición de hierro, citotoxicidad y motilidad. Se ha descrito la producción de metaloproteasas que serían capaces de aumentar la permeabilidad vascular y permitir el desarrollo de lesiones edematosas. También produce citolisinas, hemolisinas, hialuronidasa, mucinasa, DNAsas, bradisininas, sulfatasa y TNF-alfa. Por lo tanto, *Vibrio vulnificus* es un microorganismo complejo con fisiología capaz de sobrevivir en el medio marino, así como en el huésped humano [2, 7, 8].

Dos tercios de los casos de sepsis se acompañan de lesiones cutáneas características, con equimosis y bullas llenas de fluido hemorrágico, con linfangitis, generalmente en las extremidades (véase foto 1). Estas lesiones pueden evolucionar a úlceras necróticas, fasciitis necrotizante, pústulas, petequias o gangrena, que en ocasiones requiere amputación. El dolor de extremidades también es característico, pero sólo se describe en 50% de los casos. Pueden presentar además síntomas gastrointestinales y generalmente existe alguna enfermedad crónica asociada. La mortalidad de la sepsis primaria se ha reportado entre 56% a 61% y en un paciente que se presenta hipotenso la mortalidad se eleva hasta 92% [9, 10].

Al ingreso los pacientes con septicemia primaria presentan pocas anomalías en el recuento de células blancas, frecuentemente leucopenia en sangre y anemia, se desarrolla rápidamente trombocitopenia y coagulación intravascular diseminada; y una mayor frecuencia de bacteriemia con hemocultivo positivo (97% de los casos), así como hipoproteinemia, presencia de valores de aminotransferasa aspartato o creatinina sérica elevada, en comparación con las personas con infecciones de la herida primaria [8, 11].

De acuerdo con el estudio de Kuo Chuo et al., la intervención quirúrgica temprana (incluyendo incisión / drenaje, desbridamiento, fasciotomía, y/o incluso la amputación de extremidades si es necesario), dentro de las 24 horas después del ingreso, juega un papel esencial en el tratamiento de infecciones de piel tejidos blandos en paciente con septicemia primaria causada por *Vibrio vulnificus* [10].

Vibrio es sensible a una gran variedad de antibióticos, entre ellos tetraciclinas, aminoglicósidos y cefalosporinas. El esquema más recomendado es doxiciclina-ceftazidima. El reconocimiento oportuno del cuadro clínico, la terapia de apoyo y la terapia antibiótica son pilares fundamentales en la evolución de la infección [10-12].

No se han publicado hasta la fecha casos de sepsis por *Vibrio vulnificus* en el Ecuador, por lo que el reporte de estos casos en zonas geográficas alto-Andinas pone en alerta la presencia de esta bacteria, reportada con frecuencia en zonas geográficas costeras. La sepsis en pacientes con factores de riesgo resalta la importancia de un equipo multidisciplinario para su manejo.

Conflictos de interés

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Financiamiento

Estudio autofinanciado.

Contribuciones de los autores

Los autores han contribuido de forma similar en el artículo. La foto 1 del paciente es autoría del Dr. Fernando Naranjo. Las fotos 2, 3A y 3B son autoría de la Dra. Jeannete Zurita.

Referencias

1. Tsao CH, Chen CC, Tsai SJ, Li CR, Chao WN, Chan KS, et al. Seasonality, clinical types and prognostic factors of *Vibrio vulnificus* infection. *J Infect Dev Ctries* 2013; 7: 533-40.
2. Jones MK, Oliver JD. *Vibrio vulnificus*: disease and pathogenesis. *Infect Immun* 2009; 77: 1723-33.
3. Oliver JD. Wound infections caused by *Vibrio vulnificus* and other marine bacteria. *Epidemiol Infect* 2005, 133: 383-391.
4. Chung PH, Chuang SK, Tsang T, Wai-man L, Yung R, LO J. Cutaneous injury and *Vibrio vulnificus* infection. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 1302-03.
5. Hsueh PR, Lin CY, Tang HJ, Lee HC, Liu JW, Liu YC, et al. *Vibrio vulnificus* in Taiwan. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 1363-68.
6. Hor LI, Chang TT, Wang ST. Survival of *Vibrio vulnificus* in whole blood from patients with chronic liver diseases: association with phagocytosis by neutrophils and serum ferritin levels. *J Infect Dis* 1999; 179: 275-78.
7. Biosca EG, Amaro C. Toxic and enzymatic activities of *Vibrio vulnificus* biotype 2 with respect to host specificity. *Appl Environ Microbiol* 1996; 62: 2331-37.
8. Powell JL, Strauss KA, Wiley C, Zhan M, Morris JG Jr. Inflammatory cytokine response to *Vibrio vulnificus* elicited by peripheral blood mononuclear cells from chronic alcohol users is associated with biomarkers of cellular oxidative stress. *Infect Immun* 2003; 71: 4212-16.
9. Chiang SR, Chuang YC. *Vibrio vulnificus* infection: clinical manifestations, pathogenesis, and antimicrobial therapy. *J Microbiol Immunol Infect* 2003; 36: 81-88.
10. Kuo Chou TN, Chao WN, Yang C, Wong RH, Ueng KC, Chen SC. Predictors of mortality in skin and soft-tissue infections caused by *Vibrio vulnificus*. *World J Surg* 2010; 34: 1669-75.
11. Liu JW, Lee IK, Tang HJ, Ko WC, Lee HC, Liu YC, et al. Prognostic factors and antibiotics in *Vibrio vulnificus* septicemia. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2117 - 23.
12. Chen SC, Chan KS, Chao WN, Wang PH, Lin DB, Ueng KC, et al. Clinical outcomes and prognostic factors for patients with *Vibrio vulnificus* infections requiring intensive care: a 10-yr retrospective study. *Crit Care Med* 2010; 38: 1984-90.