

Bacteremia por *Vibrio cholerae* NO-O1/NO-O139 en un paciente cirrótico. Primer reporte de caso en el Perú y revisión de la literatura

Vibrio cholerae NO-O1/NO-O139 bacteremia in a cirrhotic patient. First case report in Peru and literatura review

Jorge A. Gallardo-Cartagena^{1,2}, Alfredo J. Chiappe-Gonzalez¹, Lilian M. Astocondor-Salazar³, Blanca N. Salazar-Mesones^{1,2}, Jenny A. Narcizo Susanibar⁴, Carolina Cucho-Espinoza⁴, Luz María Huaroto-Valdivia⁴, Eduardo R. Ticona-Chávez^{1,2}

¹ Servicio de Enfermedades Infecciosas y Tropicales, Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima, Perú.

² Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

³ Servicio de Infectología, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión. Callao, Perú.

⁴ Servicio de Microbiología, Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima, Perú.

Recibido: 02/02/2017

Aprobado: 25/05/2017

RESUMEN

Vibrio cholerae serogrupo NO-O1/NO-O139 (VCNO) es causa infrecuente de gastroenteritis. Sin embargo, se le asocia a infección extra-intestinal severa en huéspedes inmunocomprometidos, y entre ellas, la bacteremia en pacientes con cirrosis hepática es digna de mención. A continuación, presentamos el caso de una mujer de 58 años, con el diagnóstico de cirrosis hepática de fondo, que desarrolló progresivamente choque séptico, disfunción orgánica múltiple y desenlace fatal al cuarto día de su admisión. Los resultados obtenidos post mortem, de los hemocultivos previamente tomados, aislaron bacilos gram negativos compatibles con *Vibrio cholerae*. Posteriormente, se identificó el serogrupo NO-O1/NO-O139, a través de aglutinación en placa y PCR negativo para el gen *ctxA*. El antibiograma mostró susceptibilidad conservada a ampicilina, cloranfenicol, tetraciclina y ciprofloxacino, con resistencia al trimetoprim-sulfametoxazol. El presente caso, descrito en el Hospital Nacional Dos de Mayo, es hasta la fecha, el primer reporte de bacteremia VCNO en el Perú.

Palabras clave: *Vibrio cholerae* no O1; Bacteremia; Cirrosis hepática (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

Non-O1, non-O139 *Vibrio cholerae* (NOVC) strains are an uncommon cause of gastroenteritis. However, they have been recently associated with severe extraintestinal infections in immunocompromised hosts. Among them, bacteremia in cirrhotic patients is noteworthy. We present the case of a 58-year-old woman with cirrhosis that developed septic shock, multiple organ failure and died four days after admission. Blood cultures yielded Gram-negative rods identified as *Vibrio cholerae*. Further serogrouping by slide agglutination and a negative PCR for *ctxA* gene confirmed the strain to be NOVC. Antimicrobial susceptibility testing showed sensitivity to ampicillin, chloramphenicol, tetracycline and ciprofloxacin; and resistance to trimethoprim-sulfamethoxazole. To the best of our knowledge, this is first report in Peru, described in the Hospital Nacional Dos de Mayo, of NOVC bacteremia.

Keywords: *Vibrio cholerae* non-O1; Bacteremia; Liver cirrhosis (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

Vibrio cholerae es un bacilo gram negativo, anaerobio facultativo, halófilo, curvo y móvil, perteneciente a la familia Vibrionaceae. Se desarrolla ubicuamente en ambientes marinos, estuarianos y de agua dulce. Convencionalmente, se clasifica de acuerdo a las variantes epitópicas del lipopolisacárido (antígeno O) de la superficie celular, habiendo identificado a la fecha, aproximadamente 206 serogrupos⁽¹⁾.

Los serogrupos O1 y O139 se relacionan con las epidemias y pandemias de cólera a lo largo de la historia.

Su capacidad patogénica radica en la producción de toxinas promotoras de la secreción intestinal. Por el contrario, *Vibrio cholerae* no-O1/no-O139 (VCNO) raramente expresa dichos factores de virulencia, siendo por ello considerado no patogénico⁽²⁾. Los serogrupos VCNO se han identificado globalmente, incluso circulando conjuntamente con los serogrupos O1 y O139 en áreas endémicas.

El VCNO inicialmente se asoció a episodios esporádicos de gastroenteritis, aunque recientemente se han descrito casos de enfermedad extra intestinal tipo bacteremia en hepatópatas e inmunosuprimidos^(1,3).

En el Perú, se ha documentado la presencia de VCNO en pacientes con enfermedad diarreica no invasiva ⁽⁴⁾. Sin embargo, no existen casos reportados de enfermedad invasiva por VCNO en el país, a pesar de que este, fue duramente afectado durante la última pandemia de cólera en la década de los noventa. A continuación, presentamos el caso de una paciente cirrótica con bacteremia por VCNO y posterior desenlace fatal, conjuntamente con revisión de la literatura disponible.

CASO CLÍNICO

Mujer de 58 años, antecedente de cirrosis hepática de etiología no determinada, con episodios de hemorragia digestiva alta por úlcera péptica y várices esofágicas en el último año, con última hospitalización el mes previo al ingreso.

Es admitida con 5 días de enfermedad, caracterizada por dolor abdominal intenso, náusea, vómitos e hiporexia. El cuadro progresa, presentando edema en miembros inferiores, dificultad para la deambulación y compromiso del estado general. Es trasladada a urgencias del Hospital Nacional Dos de Mayo (HNDM), donde presenta hematemesis, decidiéndose la hospitalización.

En la evaluación inicial, se evidenció mal estado general, funciones vitales dentro de parámetros normales, ictericia de escleras y edema blando en miembros inferiores. Sub-crepitantes bibasales, abdomen distendido, con circulación colateral, blando y doloroso en epigastrio y mesogastrio a la palpación. El resto del examen fue no contributorio. Se realizaron exámenes analíticos y de imágenes (Tabla 1).

Ante la sospecha clínica de sepsis, de probable foco abdominal, se cursaron hemocultivos y se inició cobertura antibiótica empírica con meropenem y vancomicina. Los frascos de hemocultivo empleados, BACTEC PLUS™ Aerobic F Medium (*Becton Dickinson Diagnostic Instrument Systems*), contienen 25 ml de caldo digerido de soya caseína, con resinas para neutralización de antibióticos y otros agentes tóxicos; los que fueron procesados en el laboratorio del Servicio de Microbiología, del Departamento de Patología Clínica del HNDM. Se incubaron en el equipo BD BACTEC™ FX y ambos dieron positividad a las 6 horas, mostrando en el examen inicial, bacilos Gram-negativos. Luego, se realizó la siembra en Agar MacConkey y posteriormente, a las 30 horas, se ingresa la cepa en la tarjeta de identificación/susceptibilidad BD Phoenix™ Automated Microbiology System (*NMIC/ID-72 cards; Becton Dickinson Diagnostic Instrument Systems*), obteniendo a las 40 horas la identificación de

la misma como *Vibrio cholerae*. Sin embargo, el perfil de susceptibilidad antibiótica no pudo precisarse en dicho momento, ya que no existen puntos de corte por concentración mínima Inhibitoria establecidos para el aislamiento de esta bacteria en sangre.

Ante el hallazgo inusual, según normativa del servicio de microbiología, este se debe proceder a la comprobación manual, por lo que se realizó el resembrado de la cepa en agar TCBS y MacConkey. Luego de 24 horas, se realizaron pruebas bioquímicas estándar: Citrato, TSI, MIO indol; además de la prueba de la cuerda, confirmándose *Vibrio cholerae*. La prueba de susceptibilidad, por el método disco difusión, demostró sensibilidad a ampicilina, cloranfenicol, tetraciclina y ciprofloxacino; y resistencia a trimetoprim-sulfametoxazol. Seguidamente, la cepa fue enviada al Instituto Nacional de Salud (laboratorio nacional de referencia para enteropatógenos en Lima, Perú), donde fue tipificada como VCNO, a través de aglutinación en placa y PCR negativo para el gen *ctxA*.

Luego de lo narrado, se resume que desde la identificación hasta la confirmación microbiológica del agente en cuestión, transcurrieron entre 40 a 72 horas. Desafortunadamente, la paciente evolucionó rápidamente a choque séptico y disfunción multiorgánica, falleciendo al cuarto día del ingreso.

DISCUSIÓN

Vibrio cholerae, serogrupos O1 y O139, poseen genes cuya expresión induce alteración de la permeabilidad y el transporte de iones a nivel intestinal, mientras que en las cepas VCNO, dicha expresión es excepcional. Esto explica por qué generalmente los VCNO no son patógenos y sólo en ocasiones pueden causar cuadros de gastroenteritis, frecuentemente leves y autolimitados. Actualmente, se estudian posibles factores de virulencia predisponentes de enfermedad extra-intestinal, como el sistema de secreción tipo III (T3SS) vinculado a la capacidad de colonización del epitelio intestinal ⁽⁵⁾, la proteasa hemaglutinina (HA/P), la gamma hemolisina termoestable (gen *dth*) ⁽⁶⁾, la toxina termoestable NAG-ST, la hemolisina HylA y la toxina formadora de poros RtxA, sugerentes de la capacidad enteroinvasiva del VCNO, presumiendo que aún existen más factores implicados, aún no identificados ⁽⁷⁾.

Entre los cuadros extra-intestinales por VCNO destaca, a pesar de su menor frecuencia, la bacteremia por su severidad y fatalidad. Esta suele ser secundaria a otras manifestaciones de enfermedad invasiva, aunque también se presenta en forma primaria. Afecta primordialmente a pacientes con algún grado de inmunosupresión y comorbilidades, como

Tabla 1. Exámenes auxiliares e imágenes solicitados en el Hospital Nacional Dos de Mayo.

	Día 1	Día 4		Día 1	Día 4
Hematología			Perfil hepático		
Hemoglobina (g/dl)	8,4	7,2	Prot, Total (g/dl)	6,99	-
Leucocitos (cel/ml)	3290	25 470	Albúmina (g/dl)	2,34	-
Neutrófilos (cel/ml)	2434	16 810	B, Total (mg/dl)	16,6	-
NDMAbastonados (cel/ml)	0	2547	B, Directa (mg/dl)	14,5	-
Linfocitos (cel/ml)	658	1018	TGO (UI/L)	132	-
Plaquetas (x/ml)	93 000	85 000	TGP (UI/L)	36	-
			FA (UI/L)	297	-
Bioquímica			Imágenes		
Glucosa (mg/dl)	84,3	34,5	Rx Tórax	Radiopacidad alveolar bilateral	Radiopacidad alveolar bilateral
Urea (mg/dl)	76,6	97,4			
Creatinina (mg/dl)	6,2	13			
Sodio (mmol/L)	123	132,5			
Potasio (mmol/L)	3,7	4,3			
Cloro (mmol/L)	101	99			
Bicarbonato (mmol/L)	11,8	9,8			

B: bilirrubina; TGO: transaminasa glutámico oxalacética; TGP: transaminasa glutámico pirúvica; FA: fosfatasa alcalina; Rx: radiografía

cirrosis hepática. En una recopilación de 350 casos de bacteremia por VCNO, la cirrosis hepática fue el principal factor de riesgo, presentándose en el 54% de casos. En un tercio de estos pacientes, existió antecedente de consumo de comida marina cruda o poco cocida, al igual que la exposición de heridas al agua fresca y salada⁽⁸⁾. En nuestra paciente, no se identificó exposición a aguas marinas, sin embargo existía el consumo habitual de pescado crudo, práctica común en nuestro país.

Los pacientes cirróticos presentan una mayor predisposición a translocación bacteriana intestinal debido a estasis venosa, edema e inflamación local. Estos factores, generan daño oxidativo de la mucosa, alteración del peristaltismo y de la permeabilidad intestinal. Además, las alteraciones inmunológicas locales, como el metabolismo inadecuado del hierro, disminución de IgA y del complemento y la deficiente quimiotaxis, favorecen la adherencia bacteriana a la mucosa y dificultan la opsonización a nivel intestinal y del líquido ascítico⁽⁸⁾. En adición, el sistema retículo-endotelial, cuyo 90% de actividad radica a nivel hepático, es poco eficiente para la detección de antígenos debido a los shunts intrahepáticos⁽⁹⁾.

En el Perú, son frecuentes los factores de riesgo para el desarrollo de hepatopatías crónicas, como el consumo elevado de alcohol y la infección crónica por virus hepatitis B, esta última endémica en determinadas regiones geográficas. No es extraño, entonces, que en

nuestro país, la cirrosis hepática sea la quinta causa de mortalidad general⁽¹⁰⁾. Esto se traduce, en la existencia de una cantidad importante de pacientes susceptibles a infecciones invasivas por VCNO.

Suele sospecharse de enfermedad por *Vibrio cholerae*, ante la presencia de gastroenteritis o diarrea coleriforme. No obstante, como hemos mencionado, dicho paradigma no suele cumplirse en pacientes cirróticos o inmunodeprimidos, donde menos de la mitad de pacientes con bacteremia por VCNO presenta diarrea. Una baja sospecha clínica, unida a las limitaciones logísticas hospitalarias, dificultarían la oportuna identificación de infecciones invasivas por VCNO, por lo que probablemente exista infra-diagnósticos en nuestro medio.

Las manifestaciones clínicas asociadas a bacteremia por VCNO son fiebre o hipotermia (76,1%), diarrea (41,6%), acuosa en el 80% de los casos y rara vez sanguinolenta o mucosa, dolor abdominal (39,4%), hipotensión (22,1%), ictericia (22,1%), ascitis (20,4%), celulitis (18,1%), náusea o vómitos (15,9%), confusión o coma (13,7%), peritonitis (10,2%), meningitis o encefalitis (2,2%). La ictericia, ascitis, encefalopatía y hemorragia gastrointestinal, reflejan la frecuente asociación con cirrosis hepática avanzada. La bacteremia por VCNO, presenta una elevada mortalidad, oscilando entre 24 a 62% en las series reportadas. La hipotensión y encefalopatía se relacionan a mal pronóstico, aunque otros factores como el diagnóstico tardío y la terapia

antibiótica inadecuada o de corta duración, también tendrían un importante impacto negativo ^(8,9).

La paciente mostraba signos de un grado avanzado de disfunción hepática, lo cual la predispuso a enfermedad invasiva por VCNO. El examen físico del aparato respiratorio y la radiografía de tórax mostraban indicios de un proceso bronco-aspirativo, o bien de una probable neumonía. La neumonía por VCNO es sumamente rara y se relaciona a la aspiración de agua proveniente de fuentes contaminadas, antecedente inexistente en el presente caso ⁽¹¹⁾. Por la abrupta presentación del cuadro respiratorio y la hematemesis presentada al ingreso, la bronco-aspiración fue la posibilidad más cercana. El rápido desenlace, no permitió aclarar mejor este aspecto del cuadro clínico.

La ausencia de cultivos del líquido ascítico nos impidió hacer el diagnóstico exacto de peritonitis bacteriana espontánea (PBE), a pesar de una clínica muy sugestiva, al igual que no nos permite catalogar la bacteremia como primaria o secundaria. Finalmente, la evolución hacia la falla multiorgánica y muerte fue abrupta.

No existe hasta la fecha, un tratamiento por consenso de elección. Se plantea el uso de cefalosporinas de tercera generación como monoterapia o ciprofloxacino en combinación con tetraciclina (minociclina), sin

embargo la elección de la cobertura antibiótica empírica dependerá siempre de la sospecha etiológica en un huésped susceptible y la sensibilidad local reportada ^(8,9,12).

Por lo expuesto, la enfermedad extra intestinal por VCNO debe ser considerada dentro de las entidades infecciosas, causales de descompensación en los pacientes cirróticos y en otros estados de inmunosupresión. Se recalca la importancia de la rápida identificación microbiológica, puesto que la alta mortalidad se relaciona con el diagnóstico tardío. De igual modo, se enfatiza en la enseñanza de medidas higiénico-dietéticas en el grupo de pacientes susceptibles, como por ejemplo evitar contacto con agua potencialmente contaminada o la ingesta de productos marinos crudos o poco cocidos.

Finalizamos mencionando que, a pesar de reportes previos en Norte América, Europa, Este y Sudeste asiático; los casos descritos en Sudamérica son escasos (Tabla 2) ⁽¹³⁻¹⁵⁾. Se resalta que este, sería el primer reporte de bacteremia por VCNO descrito en el Perú.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Los clínicos deben considerar al *Vibrio cholerae* NO-01/NO-0139 como potencial patógeno en pacientes inmunocomprometidos, sobre todo en cirróticos.

Tabla 2. Características clínico-epidemiológicas de los casos reportados en Sudamérica de Bacteremia por *Vibrio cholerae* NO-01/NO-0139.

Autor	País	Año	Edad	Sexo	Diagnóstico clínico	Fuente de infección	Enfermedad de fondo	Antibiograma sensible/resistente	Desenlace	Referencia	
Marcenac et al.	Argentina	1991	58	M	Bacteremia	NR	Cirrosis hepática	AMP, MEZ, CRO, CHL, SXT, MIN, CIP, GEN, AMK, RIF	Ninguna	Fallecido	(13)
Marcenac et al.	Argentina	1991	14	M	Bacteremia / Gastroenteritis	Consumo de agua no potable	LLA	AMP, MEZ, CRO, CHL, SXT, MIN, CIP, GEN, AMK, RIF	Ninguna	Fallecido	(13)
Briceño et al.	Chile	2006	70	F	Bacteremia	Consumo de pescado crudo	Cirrosis hepática	TET, CIP, SXT, CHL	AMP	Fallecido	(15)
Zarate et al.	Argentina	2011	88	F	Bacteremia	NR	DM / ERC en hemodiálisis	AMP, SXT, C3G, FEP, CIP, TET	Ninguna	Vivo	(14)
Ferreira et al.	Argentina	2012	64	M	Bacteremia / PBE	NR	Cirrosis hepática	TET, CIP, C3G	Ninguna	Vivo	(3)
Gallardo-Cartagena et al.	Perú	2016	58	F	Bacteremia / PBE?	Consumo de pescado crudo	Cirrosis hepática	AMP, TET, CIP, CHL	SXT	Fallecido	-

NR: no registrado; PBE: peritonitis bacteriana espontánea; LLA: leucemia linfática aguda; DM: diabetes mellitus; ERC: enfermedad renal crónica; AMP: ampicilina; MEZ: mezlocilina; CRO: ceftriaxona; CHL: cloranfenicol; SXT: trimetropin-sulfametoxazol; MIN: minociclina; CIP: ciprofloxacino; GEN: gentamicina; AMK: amikacina; RIF: rifampicina; C3G: cefalosporinas de 3 generación; FEP: cefepime.

La enfermedad por VCNO es de carácter invasivo, pudiendo manifestarse como choque séptico de foco no determinado, considerando que menos de la mitad de los pacientes cursará con clínica gastrointestinal.

Es necesario priorizar la realización de cultivos de líquido peritoneal o aspirado bronquial ante la sospecha clínica de peritonitis bacteriana espontánea o neumonía aspirativa.

La hipotensión, encefalopatía y el diagnóstico tardío, son los principales factores de mal pronóstico en la enfermedad por VCNO.

Se debe implementar o reforzar medidas preventivas higiénico-dietéticas en la población vulnerable a enfermedad por VCNO.

Conflicto de intereses: Los autores reportan no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Maraki S, Christidou A, Anastasaki M, Scoulica E. Non-O1, non-O139 *Vibrio cholerae* bacteremic skin and soft tissue infections. *Infect Dis*. 2016;48(3):171-6.
2. Theophilo GN, Rodrigues Ddos P, Leal NC, Hofer E. Distribution of virulence markers in clinical and environmental *Vibrio cholerae* non-O1/non-O139 strains isolated in Brazil from 1991 to 2000. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2006;48(2):65-70.
3. Ferreira N, Yantorno M, Mileo H, Sorgentini M y Esposito A. Peritonitis bacteriana espontánea asociada a bacteriemia por *Vibrio cholerae* no O1, no O139. *Rev Chilena Infectol*. 2012;29(5):547-50.
4. Dalsgaard A, Albert MJ, Taylor DN, Shimada T, Meza R, Serichantalergs O, et al. Characterization of *Vibrio cholerae* non-O1 serogroups obtained from an outbreak of diarrhea in Lima, Peru. *J Clin Microbiol*. 1995;33(10):2715-22.
5. Chaand M, Miller KA, Sofia MK, Schlesener C, Weaver JW, Sood V, et al. Type 3 secretion system island encoded proteins required for colonization by non-O1/non-O139 serogroup V. *cholerae*. *Infect Immun*. 2015;83(7):2862-9
6. Schirmeister F, Dieckmann R, Bechlar S, Bier N, Faruque SM, Strauch E. Genetic and phenotypic analysis of *Vibrio cholerae* non-O1, non-O139 isolated from German and Austrian patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(5):767-78.
7. Fraga SG, Pichel M, Costagliola M, Cecilia M, Jurquiza V, Peressutti S, et al. Environment and virulence factors of *Vibrio cholerae* strains isolated in Argentina. *J Appl Microbiol*. 2007;103(6):2448-56.
8. Deshayes S, Daurel C, Cattoir V, Parienti J-J, Quilici M.L, La Blanchardière A. Non-O1, non-O139 *Vibrio cholerae* bacteremia: case report and literature review. *Springerplus*. 2015;4:575.
9. Phetsouvanh R, Nakatsu M, Arakawa E, Davong V, Vongsouvath M, Lattana O, et al. Fatal bacteremia due to immotile *Vibrio cholerae* serogroup O21 in Vientiane, Laos - a case report. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2008;7:10.
10. Bustíos C, Dávalos M, Román R, Zumaeta E. Características Epidemiológicas y Clínicas de la Cirrosis Hepática en la Unidad de Hígado del HNERM Es-Salud. *Rev Gastroenterol Peru*. 2007;27(3):238-45.
11. Shannon JD, Kimbrough RC 3rd. Pulmonary cholera due to infection with a non-O1 *Vibrio cholerae* strain. *J Clin Microbiol*. 2006;44(9):3459-60.
12. Chuang YC, Liu JW, Ko WC, Lin KY, Wu JJ, Huang KY. In vitro synergism between cefotaxime and minocycline against *Vibrio vulnificus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997;41(10):2214-7.
13. Marcenac FM, Gherardi C, Mattera J, Corrado C, Vay C, Fernández AJ. Sepsis due to *Vibrio cholerae* no O1. *Medicina*. 1991;51(2):148-50.
14. Zárate MS, Giannico M, Colombrero C, Smayevsky J. Non-O1, non-O139 *Vibrio cholerae* bacteremia in a chronic hemodialysis patient. *Rev Argent Microbiol*. 2011;43(2):81-3.
15. Briceño I, Puebla C, Guerra F, Jensen D, Núñez H, Ulloa M, et al. Septicemia fatal causada por *Vibrio cholerae* no-O1, no-O139 hemolítico en Chile. Caso clínico. *Rev Méd Chile*. 2009;137(9):1193-96.

Correspondencia:

Alfredo Juan Chiappe Gonzalez

Dirección: Av. Del Sur 237 – Dpto 203. Distrito Santiago de Surco. Lima, Perú.

Teléfono: 992200441

E-mail: alfredochiappe911@hotmail.com