

INFECCIÓN DE PIEL Y PARTES BLANDAS POR *VIBRIO VULNIFICUS*. COMUNICACIÓN DE UN CASO DIAGNOSTICADO EN ARGENTINA

MARISA ALMUZARA^{1,2}, MAIA M. MORALES¹, SILVIA REPETTO³, SABRINA MONTAÑA¹, ANGELA FAMIGLIETTI^{1,2}, DANIEL STECHER³, CLAUDIA BARBERIS^{1,2}, CARLOS VAY^{1,2}

¹Cátedra Microbiología Clínica, Departamento de Bioquímica Clínica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires, ²Instituto de Fisiopatología y Bioquímica Clínica, ³División Infectología, Facultad de Medicina. Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires, Argentina

Resumen *Vibrio vulnificus* es una de las especies de *Vibrio* más virulentas que se conocen. Es una bacteria de distribución universal. El primer caso registrado en Uruguay se produjo en 2001, y desde entonces ocurren varias infecciones por año. Recientemente, en ese país, *V. vulnificus* fue responsable de una infección de partes blandas de curso letal. Aunque no han sido comunicados casos de infección humana por esta especie en Argentina, se ha identificado recientemente *Vibrio vulnificus* en muestras asociadas con microplancton en el estuario del Río Negro. Presentamos el caso de una infección grave de piel y partes blandas por *V. vulnificus* a partir de una herida abierta en un paciente en contacto con medio acuático marino en la costa de Uruguay del Río de la Plata. El aislamiento de vibrios en muestras de heridas puede causar un daño en los tejidos con rápida progresión, en particular *V. vulnificus*, que tiene una alta mortalidad sin la precoz y apropiada intervención. En nuestro caso, la rápida identificación del microorganismo permitió avalar el tratamiento empírico utilizado, con una buena evolución clínica.

Palabras clave: *Vibrio vulnificus*, infección grave de piel y partes blandas

Abstract *Vibrio vulnificus* infection of the skin and soft parts. Communication of a case diagnosed in Argentina

Vibrio vulnificus is one of the most virulent *Vibrio* species known. It is a bacterium with universal distribution. The first case registered in Uruguay occurred in 2001 and, since then, several infections have occurred per year. Recently, in this country, *V. vulnificus* was responsible for a fatal soft tissue infection. Although no cases of human infection with this species have been reported in Argentina, researchers have recently identified *V. vulnificus* in samples associated with microplankton in the Rio Negro estuary. We present the case of a severe skin and soft tissue infection by *V. vulnificus* from an open wound in a patient in contact with a marine aquatic environment on the coast of the River Plate, in Uruguay. Isolation of vibrios from wound specimens can cause rapidly progressing tissue damage, particularly *V. vulnificus* which has a high mortality rate without early and appropriate intervention. In our case, the rapid identification of the microorganism allowed us to support the empirical treatment used, which a good clinical evolution.

Key words: *Vibrio vulnificus*, severe skin and soft tissue infection

La familia *Vibrionaceae* incluye un gran número de especies; *Vibrio cholerae* es la única que causa cólera. Sin embargo, otras especies pueden causar infecciones graves, *Vibrio vulnificus*, entre ellas, es una de las más virulentas. Se encuentra en forma ubicua en estuarios y zonas costeras alrededor del mundo. Las presentaciones clínicas más frecuentes son la sepsis primaria tras el consumo de ostras crudas contaminadas, especialmente en pacientes con enfermedad hepática, hematopoyética

o insuficiencia renal crónica, o en aquellos que reciben tratamiento inmunosupresor, y las infecciones de piel y partes blandas tras la exposición a agua salobre contaminada. Las tasas de letalidad son superiores al 50% para la septicemia primaria y al 15% para las infecciones de heridas¹.

El objetivo de este trabajo fue describir una infección grave de piel y partes blandas por *V. vulnificus* a partir de una herida abierta en un paciente en contacto con medio acuático (costa del Río de la Plata) de Uruguay.

Recibido: 11-IV-2022

Aceptado: 30-V-2022

Dirección postal: Marisa N. Almuzara, Laboratorio de Bacteriología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Av. Córdoba 2351, Piso 1, 1121 Buenos Aires, Argentina

e-mail: marisaalmuzara@gmail.com

Caso clínico

Varón de 33 años, sin enfermedad de base, con antecedentes de fractura de tobillo izquierdo por accidente automovilístico

4 meses previos. Consultó al servicio de Traumatología por presentar dolor y signos de infección en una herida abierta en cara medial de tobillo. Se realizó reducción y osteosíntesis híbrida con limpieza quirúrgica, biopsia de piel y de partes blandas. En el cultivo del tejido celular subcutáneo desarrolló *Enterococcus faecalis* sensible a ampicilina. Recibió ampicilina-sulbactam (AMS) VE por 5 días hasta el alta hospitalaria con amoxicilina-clavulánico (AMC) 1 g cada 8 h.

A la semana, ingresó nuevamente al hospital por fiebre y lesión ulcerosa con fondo necrótico en el maléolo interno izquierdo. En el tercio de la pierna y el pie presentaba edema, eritema y aumento de temperatura local. Durante el interrogatorio relató un viaje reciente por vacaciones a Uruguay, donde se bañó en las aguas del Río de la Plata.

Se realizó limpieza quirúrgica, fistulectomía y biopsia quirúrgica de la herida. Se enviaron 5 muestras para cultivo: secreción, periostio, fístula, fibrosis y hueso y se tomaron dos hemocultivos (Sistema Bactec; Becton Dickinson), en las que no se obtuvo desarrollo bacteriano después de 7 días de incubación. A partir de la muestra de secreción, a las 48 h de incubación, se obtuvo desarrollo de un bacilo gram negativo β hemolítico que se identificó por espectrometría de masas MALDI-TOF MS (Bruker Daltonics, Bremen, Alemania) y por pruebas bioquímicas convencionales (según esquema de identificación de Farmer¹) como *Vibrio vulnificus*. Las pruebas diferenciales con *V. cholerae* y con las otras especies de *Vibrio* con características fenotípicas similares: *V. parahaemolyticus*, y *V. alginolyticus*, se muestran en la Tabla 1. Nuestro aislado correspondió, por fenotipia, a *V. vulnificus* biotipo 2. La confirmación de la identificación se realizó por la amplificación por PCR del gen ARNr 16S, usando los cebadores descritos por Weisburg W y col². La secuencia obtenida tuvo un 99.7% de similitud con la secuencia de la cepa *Vibrio vulnificus* ATCC 27562 (AN: CP012881).

Se realizaron las pruebas de sensibilidad antibiótica mediante el equipo automatizado Phoenix (Becton Dickinson Diagnostic System) y la tarjeta NMIC-406. Los resultados de sensibilidad cuantitativa (CIM) expresados en $\mu\text{g/ml}$ y su categoría de interpretación, según los puntos de corte del CLSI, fueron: ampicilina, AMS (≤ 4 S) y, piperacilina-tazobactam (PTZ): (≤ 4 S), cefazolina (8 S), ceftazidima y cefepime (≤ 1 S), imipenem y ertapenem (≤ 0.25 S), ampicilina (≤ 2 S), trimetoprima-sulfametoxazol (TMS) (≤ 0.5 S), ciprofloxacina (CIP) (≤ 0.125 S), colistina (≥ 4.0 R) y tigeciclina (≤ 0.5 S). La sensibilidad a minociclina, en cambio, se llevó a cabo por el método de difusión y resultó sensible.

El paciente fue tratado en forma empírica con PTZ y vancomicina al momento del ingreso, y se agregó CIP con el resultado de la identificación del germen y acorde al resultado del antibiograma. Realizó 28 días de tratamiento total con PTZ y 22 con CIP, con evolución favorable. Se le otorgó el egreso hospitalario debiendo continuar tratamiento antibiótico con AMC 1 g cada 12 h + CIP 750 mg cada 12 h VO.

Discusión

Vibrio vulnificus fue aislado por primera vez en EE.UU. en 1964. Forma parte de la microbiota de las aguas templadas de los estuarios y aparece asociado a moluscos bivalvos y a otros mariscos durante los meses de verano, de ahí que la mayoría de las infecciones ocurren en regiones tropicales y subtropicales³. Hay dos formas principales de presentación clínica: la septicemia primaria se caracteriza por bacteriemia sin ningún foco evidente de infección y es el resultado de la ingestión de mariscos contaminados (en especial ostras). En esta forma, el paciente presenta fiebre y escalofríos de inicio repentino, acompañados con frecuencia, de vómitos, diarrea, dolor abdominal y en las extremidades dentro de los 7 días posteriores a la ingesta; aunque la aparición de los síntomas puede retrasarse hasta 14 días^{4,5}. Dentro de las primeras 24 h del inicio de la enfermedad, aparecen lesiones cutáneas secundarias como celulitis, ampollas y equimosis en las extremidades⁵. Esta forma de presentación es letal en el 60-75% de los casos y se presenta en aquellos pacientes con enfermedades hepáticas (hepatitis, cirrosis, cáncer hepático, hemocromatosis), diabetes, o aquellos con

TABLA 1.— Características bioquímicas diferenciales entre *Vibrio vulnificus* y especies relacionadas

	<i>V. cholerae</i>	<i>V. vulnificus</i>	<i>V. alginolyticus</i>	<i>V. parahaemolyticus</i>
Crecimiento en caldo nutritivo con 0% CINA	+	-	-	-
Vogues Proskauer	V	-	+	-
Fermentación de:				
L-arabinosa	-	V (80%)	-	-
Celobiosa	-	+	-	-
Lactosa	-	V (85%)	-	-
Salicina	-	+ (95%)	-	-
Sacarosa	+	V (15%)	+	-
Crecimiento en agar TCBS	Colonias amarillas	Colonias verdes (mayoría)	Colonias amarillas	Colonias verdes

Adaptada de Tarr C y col.¹

V: variable

deficiencias inmunológicas (HIV/Sida, neoplasia sólida u oncohematológica)⁶.

Las infecciones de partes blandas ocurren secundaria-mente a la manipulación de mariscos contaminados o por la exposición de heridas abiertas a agua contaminada⁷⁻⁹ como en el caso de nuestro paciente, las que generalmente se contraen durante actividades recreativas como nadar, pescar y manipular mariscos, y es la forma que se da con mayor frecuencia en los inmunocompetentes⁶. La gravedad de la infección varía de leve a grave y los síntomas se presentan dentro de los 7 días, y aún hasta 12 días desde la exposición¹⁰. Estas infecciones localizadas a menudo evolucionan a infecciones graves que incluyen celulitis con necrosis extensa, miositis y fascitis necrotizante¹⁰, pero su tasa de letalidad es menor que la de la septicemia primaria, y oscila entre el 20 y el 30%² y, a diferencia de ésta, la fascitis necrotizante se limita al área afectada y no se observa infección metastásica¹⁰.

Muchos aspectos epidemiológicos, biológicos y patogénicos de *V. vulnificus* todavía hoy son poco conocidos. Entre ellos, es destacable el hecho que afecta principalmente a varones mayores de 40 años. Es una bacteria de distribución universal. Se han informado casos de infecciones humanas en Dinamarca, Suecia, Alemania, EE.UU., España, Turquía, Holanda, Bélgica, Israel, Italia, Corea, Japón, Taiwan, India, Tailandia, Australia, Brasil¹¹ y Uruguay donde recientemente (año 2019), *V. vulnificus* fue responsable de una infección de partes blandas de curso letal en un hombre de 50 años, en el departamento de Maldonado¹². Aunque no han sido comunicados casos de infección humana por esta especie en Argentina, recientemente Kroppio y col. en 2016¹³ identificaron *Vibrio vulnificus* en muestras asociadas con microplancton en el estuario del Río Negro.

Vibrio vulnificus posee múltiples factores de virulencia, es capaz de resistir a la acidez gástrica regulando la producción de lisina decarboxilasa y de superóxido dismutasa⁹; además, la presencia del polisacárido capsular confiere resistencia bacteriana a la opsonización por el complemento y está relacionado con la supervivencia de *V. vulnificus* dentro de la célula⁹. Asimismo, se han correlacionado los niveles séricos de hierro, elevados en los trastornos hematológicos, con la dosis infecciosa de *V. vulnificus*⁹.

Han sido identificados tres biotipos de *V. vulnificus* sobre la base de sus características fenotípicas⁹. Aproximadamente el 85% de las cepas aisladas de casos clínicos en humanos han sido atribuidos al Biotipo 1⁹.

La identificación por espectrometría de masas nos permitió llegar a identificar el agente infeccioso en unos pocos minutos. Su excelente correlación con la identificación molecular ha sido señalada previamente por otros autores^{14, 15}. La identificación por pruebas bioquímicas convencionales, en cambio, es laboriosa y consume tiempo, no obstante, para un laboratorio pequeño que no cuenta con otros métodos alternativos de identificación,

el aislamiento de un bacilo gram negativo curvo, que presenta beta hemólisis, es oxidasa positiva, no crece en medios entéricos pero sí en el medio TCBS, un medio selectivo para *Vibrio* spp., debe despertar la sospecha de que se está frente a una especie de este género.

Con relación a la sensibilidad antibiótica, nuestros resultados y la literatura avalan que *V. vulnificus* es ampliamente sensible a la mayoría de los antibióticos usados en la práctica médica. Un estudio llevado a cabo por Shaw y col.¹⁶ demostró que 120 aislados de *V. vulnificus* fueron sensibles a 14 de 26 antibióticos ensayados, incluidos las clases de antibióticos recomendados por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) para el tratamiento de infecciones por *V. vulnificus*: tetraciclinas, quinolonas e inhibidores de la vía del folato (TMS)¹⁶.

El aislamiento de vibrios en muestras de heridas puede indicar un daño en los tejidos con rápida progresión, en particular *V. vulnificus* que tiene una alta mortalidad sin la precoz y apropiada intervención. En nuestro caso la rápida identificación del microorganismo permitió avalar el tratamiento empírico utilizado, lo que se tradujo en una buena evolución clínica del paciente.

Agradecimientos: El presente trabajo ha sido financiado con fondos del Proyecto UBACYT 2018 Modalidad I: Código 20020170100109BA.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Tarr CL, Bopp CA, Farmer III JJ. *Vibrio* and Related Organisms. En: Jorgensen J, Pfaller M, Carroll K, Funke G, Landry M, Richter S, Warnock D, editors. Manual of Clinical Microbiology. 11 th edition. Washington DC. ASM Press; 2015, p 762-72.
2. Weisburg, W G, Barns SM, Pelletier DA, Lane LD. 16S ribosomal DNA amplification for phylogenetic study. *J Bacteriol* 1991; 173: 697.
3. Strom MS, Paranjypte RN. Epidemiology and pathogenesis of *Vibrio vulnificus*. *Microb Infect* 2000; 2: 177-88.
4. Leng F, Lin S, Wu W, Zhang J, Song J, Zhong M. Epidemiology, pathogenetic mechanism, clinical characteristics, and treatment of *Vibrio vulnificus* infection: a case report and literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019; 38: 1999-2004.
5. Haq S M, Dayal H H. Chronic liver disease and consumption of raw oysters: a potentially lethal combination - a review of *Vibrio vulnificus* septicemia. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1195-9.
6. Baker-Austin C, Oliver JD. *Vibrio vulnificus*: new insights into a deadly opportunistic pathogen. *Environ Microbiol* 2018; 20: 423-30.
7. Klontz K C, Lieb S, Schreiber M, Janowski H T, Baldy L M, Gunn R A. Syndromes of *Vibrio vulnificus* infections. Clinical and epidemiologic features in Florida cases, 1981-1987. *Ann Intern Med* 1988; 109: 318.
8. Dechet A M, Yu PA, Koram N, Painter J. Non-foodborne *Vibrio* infection: an important cause of morbidity and mortality in the United States, 1997-2006. *Clin Infect. Dis* 2008; 77: 970-6.

9. Jones M K, Oliver J D. *Vibrio vulnificus*: disease and pathogenesis. *Infect Immun* 2009; 77: 1723-33.
10. Horseman M A, Surani S. A comprehensive review of *Vibrio vulnificus*: an important cause of severe sepsis and skin and soft-tissue infection. *Int J Infect Dis* 2011; 15: 157-66.
11. Heng SP, Letchumanan V, Deng CY, et al. *Vibrio vulnificus*: An environmental and clinical burden. *Front Microbiol* 2017; 8: 997.
12. Asociación Argentina de Microbiología. SADEBAC. Infecciones graves por *Vibrio vulnificus*; 2019. En: https://www.aam.org.ar/src/img_up/13012019.0.pdf; consultado marzo 2022.
13. Kopprio GA, Streitenberger ME, Okuno K, et al. Biogeochemical and hydrological drivers of the dynamics of *Vibrio* species in two Patagonian estuaries. *Sci Total Environ* 2017; 579: 646-56.
14. Cheng WC, Jan IS, Chen JM, et al. Evaluation of the Bruker Biotyper matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry system for identification of blood isolates of *Vibrio* species. *J Clin Microbiol* 2015; 53: 1741-4.
15. Cho Y, Kim E, Han SK, et al. Rapid identification of *Vibrio* species isolated from the Southern Coastal Regions of Korea by MALDI-TOF mass spectrometry and comparison of MALDI sample preparation methods. *J Microbiol Biotechnol* 2017; 27: 1593-1601.
16. Shaw KS, Rosenberg Goldstein RE, He X, Jacobs JM, Crump BC, Sapkota AR. Antimicrobial susceptibility of *Vibrio vulnificus* and *Vibrio parahaemolyticus* recovered from recreational and commercial areas of Chesapeake bay and Maryland coastal bays. *PLoS ONE* 2014; 9: e89616.