

Bacteriemia por *Vibrio cholerae* no-O1, no-O139 en un paciente en hemodiálisis crónica

MARIELA S. ZÁRATE^{1*}, MARINA GIANNICO², CECILIA COLOMBRERO¹, JORGELINA SMAYEVSKY¹

¹Laboratorio de Bacteriología, Micología y Parasitología, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno (CEMIC); ²Fresenius Medical Care Bs. As., Centro de Nefrología y Diálisis
Correspondencia. E-mail: szarate@gmail.com

RESUMEN

Vibrio cholerae no-O1, no-O139 es un agente poco frecuente como causal de bacteriemias y no hay informes que documenten su presencia en pacientes en hemodiálisis crónica. Se describe el caso de una paciente en hemodiálisis crónica que presentó un cuadro de sepsis, por lo cual inició un tratamiento con vancomicina y ceftazidima. Al cabo de seis horas y media de incubación en el sistema BACT/ALERT de hemocultivo, se evidenció la presencia de bacilos curvos gram negativos, posteriormente identificados como *Vibrio cholerae* mediante pruebas bioquímicas convencionales y el uso de los kits API 20 NE y VITEK 2. La evaluación del serogrupo y de la presencia de factores de patogenicidad, realizada en el laboratorio de referencia, determinó que el microorganismo hallado pertenecía al serogrupo no-O1, no-O139. No se detectó la toxina de cólera, tampoco el factor de colonización ni la toxina termoestable. El aislamiento presentó sensibilidad frente a ampicilina, trimetoprima-sulfametoxazol, ciprofloxacina, tetraciclina, ceftazidima y cefotaxima por el método de difusión con discos y por VITEK 2. La paciente cumplió 14 días de tratamiento con ceftazidima endovenosa, con evolución favorable.

Palabras clave: *Vibrio cholerae* no-O1 no-O139, bacteriemia, hospedero inmunocomprometido

ABSTRACT

Non-O1, non-O139 *Vibrio cholerae* bacteremia in a chronic hemodialysis patient. Non-O1, and non-O139 *Vibrio cholerae* is an infrequent cause of bacteremia. There are no reports of such bacteremia in chronic hemodialysis patients. This work describes the case of a chronic hemodialysis patient that had an episode of septicemia associated with dialysis. Blood cultures were obtained and treatment was begun with vancomycin and ceftazidime. After 6.5 hours of incubation in the Bact/Alert system there is evidence of gram-negative curved bacilli that were identified as *Vibrio cholerae* by conventional biochemical tests, API 20 NE and the VITEK 2 system. This microorganism was sent to the reference laboratory for evaluation of serogroup and virulence factors and was identified as belonging to the non-O1 and non-O139 serogroup. The cholera toxin, colonization factor and heat-stable toxin were not detected. The isolate was susceptible to ampicillin, trimethoprim-sulfamethoxazole, ciprofloxacin, tetracycline, ceftazidime and cefotaxime by the disk diffusion method and the VITEK 2 system. The patient received intravenous ceftazidime for a 14 day-period and had a favorable outcome.

Key words: non-O1, non-O139 *Vibrio cholerae*, bacteremia, immunocompromised host

Los aislamientos de *Vibrio cholerae* no-O1 y no-O139 son morfológica y bioquímicamente idénticos a los que pertenecen a los serogrupos *V. cholerae* O1 y *V. cholerae* O139, agentes causales del cólera, aunque difieren de estos en términos antigénicos, epidemiológicos y clínicos (8). No poseen los factores de patogenicidad característicos de *Vibrio cholerae* causal del cólera, como la toxina de cólera y el factor de colonización, sino que sintetizan una enterotoxina termoestable, la que constituye el principal mecanismo de virulencia. Según la literatura científica, estos microorganismos tienen una amplia distribución mundial y suelen hallarse en entornos marinos, bahías y aguas con una concentración salina entre 0,4 % y 1,7 % y una temperatura mayor de 20 °C (2). Las bacteriemias descritas en pacientes inmunocomprometidos se han observado principalmente en individuos con enfermedades gastrointestinales, hepáticas y neoplasias hematológicas

(5-7, 10-13), y en menor medida, en pacientes con tumores de órgano sólido (2, 3). No hay comunicaciones en la bibliografía de bacteriemias por *V. cholerae* no-O1, no-O139 en pacientes en hemodiálisis crónica.

Caso clínico. Mujer de 88 años procedente de una institución geriátrica de la Capital Federal, con diagnóstico de enfermedad renal crónica (estadio V), secundaria a nefropatía diabética. La paciente cumplía un plan de hemodiálisis trisemanal y durante una sesión dialítica presentó un episodio de pirogenemia con descompensación hemodinámica, motivo por el cual se pancultivó. Se inició tratamiento empírico con vancomicina y ceftazidima y se derivó a un centro de internación.

A las seis horas y media de incubación se obtuvieron 2 series de hemocultivos positivos; en la coloración de Gram se evidenció la presencia de bacilos gram negativos curvos. Se procedió a realizar siembras en agar chocolate, agar sangre ovina y medio cromogénico CPS (bioMérieux-Marcy L'Étoile, Francia). A las 18 horas se obtuvo desarrollo microbiano en todos los medios de cultivo utilizados; en agar sangre ovina se observaron colonias β-hemolíticas. Se realizó la prueba de oxidasa y se obtuvo un

resultado positivo. Para la identificación se recurrió a las pruebas bioquímicas tradicionales según Abbott *et al.* (1), al sistema automatizado VITEK 2 (bioMérieux-Marcy L'Étoile, Francia) y al sistema API 20 NE (bioMérieux-Marcy L'Étoile, Francia). Estos últimos dieron como resultado *V. cholerae* con un 97 % y un 99,3 % de confiabilidad, respectivamente. Se evaluó la sensibilidad a los antimicrobianos por el método de difusión con discos utilizando discos comerciales de ampicilina (AMP, 10 µg); trimetoprima-sulfametoxazol (TMS, 1,25/23,75 µg); ceftacídima (CAZ, 30 µg), cefotaxima (CTX, 30 µg); cefepima (FEP, 30 µg); ciprofloxacina (CIP, 5 µg) y tetraciclina (TET, 30 µg). La sensibilidad a AMP, TMS y TET se interpretó según las recomendaciones del CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute, EE. UU.) para *V. cholerae*; para los demás antimicrobianos, la interpretación se basó en las recomendaciones para *Enterobacteriaceae* (4). El aislamiento de interés fue derivado al Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán" para la determinación del serogrupo específico y de los principales factores de patogenicidad: la enterotoxina CT (toxina de cólera), el factor de colonización TCP (*toxin coregulated pilus*, codificado por la isla de patogenicidad VPI) y la toxina termoestable NAG-ST (8, 9). Se confirmó que el aislamiento correspondía a *V. cholerae* serogrupo no-O1 y no-O139. La presencia de factores de patogenicidad se investigó por PCR; en todos los casos los resultados fueron negativos. Respecto de la sensibilidad frente a los antimicrobianos, todos los agentes evaluados presentaron actividad *in vitro* contra la bacteria aislada.

Ante el hallazgo de dicho microorganismo, se reinterrogó a la paciente acerca de accesos a ríos o lagunas y sobre el consumo de agua no potable, pero no se encontró ninguna exposición de riesgo. La paciente cumplió 14 días de tratamiento antibiótico con ceftacídima por vía endovenosa, con evolución clínica favorable y hemocultivos de control negativos luego del tratamiento.

Vibrio cholerae no-O1, no-O139 es un germen poco frecuente como agente causal de bacteriemias. La infección por dicho microorganismo es generalmente adquirida por ingesta de agua o alimentos contaminados, y sus manifestaciones clínicas incluyen desde diarrea acuosa, vómitos y deshidratación con pérdida de agua y sales hasta cuadros de deshidratación grave, semejantes a los observados en el cólera (2). Por otro lado, ciertas cepas de estos serogrupos se han asociado a sepsis y a cuadros extraintestinales, como también a infecciones de heridas superficiales. Las bacteriemias por *V. cholerae* no-O1, no-O139 hasta ahora descritas se han producido, en su mayoría, en pacientes con condiciones predisponentes, principalmente con cirrosis u otras hepatopatías, o con patologías hematológicas. En este caso documentamos la primera bacteriemia en la Argentina por *V. cholerae* no-O1, no-O139 en una paciente en hemodiálisis crónica, sin que se observe diarrea u otra manifestación gastrointestinal. El foco epidemiológico de la infección no pudo ser determinado, ya que la paciente no estuvo expuesta a agua ni alimentos contaminados; no se registraron otros casos en la misma unidad de diálisis y los cultivos a partir de los distintos sectores del circuito de tratamiento del agua fueron negativos. Asimismo, se descartó tras el interrogatorio contacto con fuentes ambientales extrahospitalarias. Dado que se trata de una paciente en hemodiálisis, es necesario recalcar el mayor riesgo de contraer infecciones (si se compara con la po-

blación general), determinado esto por los trastornos en la inmunidad asociados a la enfermedad renal crónica y a factores inherentes al tratamiento hemodialítico (como la exposición a grandes cantidades de baño de diálisis y a maniobras relacionadas con la punción de fístulas y la conexión y desconexión de catéteres), como así también a la alta tasa de internación, que incrementa el riesgo de infecciones intrahospitalarias.

Se ha descrito en seres humanos el estado de portación intestinal asintomática de *V. cholerae* no-O1, no-O139, que puede alcanzar hasta un 4 %, según algunos autores (2). Esta condición conllevaría un potencial foco endógeno de infección en pacientes susceptibles.

El porcentaje de mortalidad descrito en este tipo de infecciones es elevado (desde 23,8 % hasta 61,5 %), con mal pronóstico en los pacientes con cirrosis o patología hepática (5).

Frente a la detección de este tipo de bacteria, es importante evaluar la presencia de otros casos en la unidad de diálisis, revisar los cultivos de los distintos sectores del tratamiento del agua y, en caso de ser positivos, tomar las medidas pertinentes. La positividad de dichos cultivos implicaría graves fallas en el control del tratamiento de aguas. La rápida identificación de *V. cholerae* no-O1 en este tipo de pacientes es útil para cortar la cadena epidemiológica y evitar así la diseminación de este patógeno.

Agradecimientos: los autores agradecen los valiosos aportes del Dr. Diego Cecchini en la revisión de este trabajo y al Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán" por el análisis de los factores de virulencia.

BIBLIOGRAFÍA

- Abbott S, Janda JM, Johnson J, Farmer J. III. *Vibrio* and related organisms. En: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, editors. Manual of Clinical Microbiology, Washington, D.C., ASM Press, 2007, p. 723-33.
- Calduch Broseta JV, Segarra Soria MM, Colomina Avilés J, Llorca Ferrandiz C, Pascual Pérez R. Septicemia caused by *Vibrio cholerae* non-O1 in immunocompromised patient. *An Med Interna* 2003; 20: 630-2.
- Choi SM, Lee DG, Kim MS, Park YH, Kim YJ, Lee S, Kim HJ, Choi JH, Yoo JH, Kim DW, Min WS, Shin WS, Kim CC. Bacteremic cellulitis caused by non-O1, non-O139 *Vibrio cholerae* in a patient following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 1181-2.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Disk diffusion. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 18th Information Supplement, 2008; M100-S18. Wayne, PA, USA.
- El-Hiday AH, Khan FY, Al Maslamani M, El Shafie S. Bacteremia and spontaneous bacterial peritonitis due to *Vibrio cholerae* (non-O1 non-O139) in liver cirrhosis. *Indian J Gastroenterol* 2006; 25: 107.
- Eltahawy AT, Jiman-Fatani AA, Al-Alawi MM. A fatal non-O1 *Vibrio cholerae* septicemia in a patient with liver cirrhosis. *Saudi Med J* 2004; 25: 1730-1.
- Fernández-Natal I, Alcoba-Leza M. Non-O1 *Vibrio cholerae* bacteraemia without diarrhoea. *Lancet* 1996; 348: 67.

8. González Fraga S, Villagra de Trejo A, Pichel M, Figueroa S, Merletti G, Caffer MI, de Castillo MC, Binsztein N. Characterization of *Vibrio cholerae* non-O1 and non-O139 isolates associated with diarrhea. *Rev Argent Microbiol* 2009; 41: 11-9.
9. Lee YL, Hung PP, Tsai CA, Lin YH, Liu CE, Shi ZY. Clinical characteristics of non-O1/non-O139 *Vibrio cholerae* isolates and polymerase chain reaction analysis of their virulence factors. *J Microbiol Immunol Infect* 2007; 40: 474-80.
10. Patel NM, Wong M, Little E, Ramos AX, Kolli G, Fox KM, Melvin J, Moore A, Manch R. *Vibrio cholerae* non-O1 infection in cirrhotics: case report and literature review. *Transpl Infect Dis* 2009; 11: 54-6.
11. Restrepo D, Huprikar SS, VanHorn K, Bottone EJ. O1 and non-O1 *Vibrio cholerae* bacteremia produced by hemolytic strains. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006; 54: 145-8.
12. Toeg A, Berger SA, Battat A, Hoffman M, Yust I. *Vibrio cholerae* bacteremia associated with gastrectomy. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 603-4.
13. Wiwatworapan W, Insiripong S. Non-O1/non-O139 *Vibrio cholerae* septicemia with peritonitis. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2008; 39: 1098-101.