

# Sepsis grave, choque séptico y disfunción orgánica múltiple secundaria a infección por *Kluyvera ascorbata*

Raúl Carrillo Esper<sup>1\*</sup>, Carlos Peña Pérez<sup>2</sup>, Jimena Muciño Bermejo<sup>2</sup>, Jorge Raúl Carrillo Córdoba<sup>3</sup> y Luis Daniel Carrillo Córdoba<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Terapia Intensiva, Fundación Clínica Médica Sur, México, D.F.; <sup>2</sup>Curso de Medicina Intensiva, Fundación Clínica Médica Sur, México, D.F.; <sup>3</sup>División de Cirugía, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, D.F.; <sup>4</sup>Curso de pregrado, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, D.F.

## Resumen

*Kluyvera*, un nuevo género de enterobacterias, es un patógeno emergente. Las especies de *Kluyvera* han sido aisladas en esputo, orina, heces y sangre. *Kluyvera* es un patógeno poco común, pero potencialmente peligroso, tanto en huéspedes inmunocompetentes como inmunocomprometidos, por su capacidad de causar un amplio rango de infecciones y su habilidad para transmitir genes de  $\beta$ -lactamasa de espectro extendido (BLEE). Informamos el caso de un adolescente con sepsis grave y choque séptico secundarios a *K. ascorbata*.

**PALABRAS CLAVE:** Sepsis. Choque séptico. *Kluyvera ascorbata*.

## Abstract

*Kluyvera*, a new genus of Enterobacteriaceae, is an emergent pathogen. *Kluyvera* species have been isolated from sputum, urine, stools, and blood. *Kluyvera* strains are infrequent but potentially dangerous pathogens in the immunocompetent or immunocompromised host due to their potential to provoke a wide range of infections and their ability to transfer extended spectrum beta lactamase genes. We herein report the case of a teenage male with severe sepsis and septic shock due to *K. ascorbata*.

**KEY WORDS:** Sepsis. Septic shock. *Kluyvera ascorbata*.

## Introducción

La sepsis y el choque séptico son un importante problema de salud pública y de los primeros motivos de ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva (UTI). Su prevalencia es de 97 casos/100,000 habitantes<sup>1</sup>, con mortalidad del 30%, hasta un 60% dependiendo de la serie revisada. Representa el 9.3% de la mortalidad anual en los EE.UU.<sup>2</sup>. El 29% de los casos de sepsis evolucionan a sepsis grave y el 9% a choque séptico<sup>3</sup>. La sepsis se define como un proceso inflamatorio sistémico

secundario a infección. Los agentes etiológicos son, en orden de frecuencia: bacterias gramnegativas, grampositivas, hongos y con menor frecuencia virus<sup>4</sup>. Las infecciones que con mayor frecuencia desencadenan sepsis son las secundarias a dispositivos intravasculares y bacteremias (*Staphylococcus aureus*), de la vía biliar (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*), infecciones del colon o pélvicas (*Bacteroides fragilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*), urinarias (bacilos gramnegativos aerobios y enterococos del grupo D, *Enterococcus faecalis*) y neumonías (*K. pneumoniae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*)<sup>5,6</sup>.

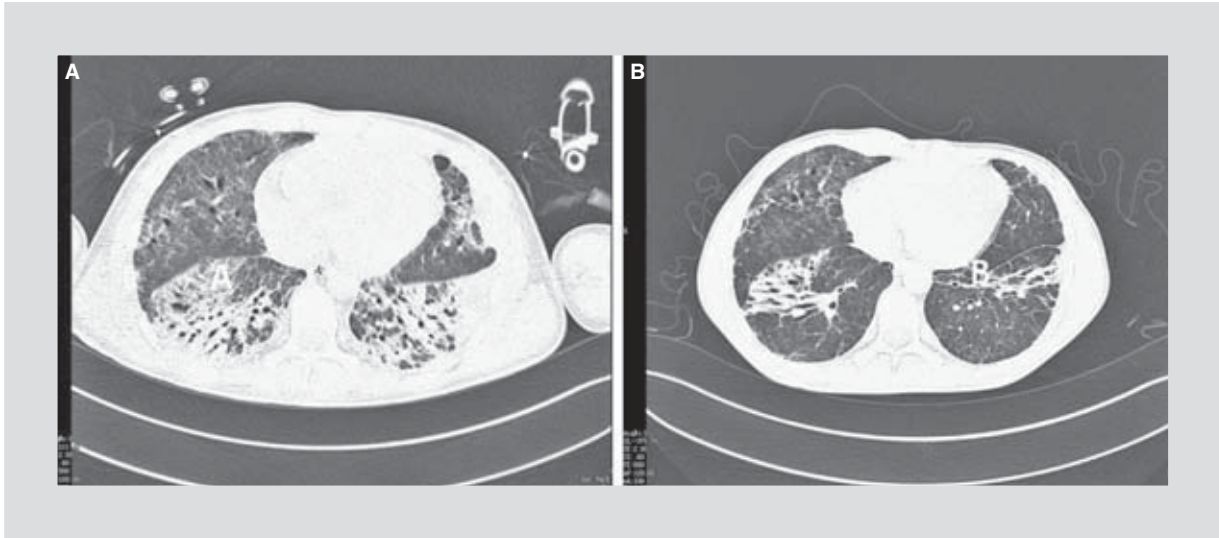
*K. ascorbata* es un patógeno emergente que se asocia a diferentes procesos infecciosos, principalmente en los extremos de la vida, siendo poco reconocido su papel en la génesis de sepsis grave y choque séptico<sup>7</sup>.

### Correspondencia:

\*Raúl Carrillo Esper  
Servicio de Terapia Intensiva  
Fundación Clínica Médica Sur  
Puente de Piedra, 150  
Col. Toriello Guerra. C.P. 14050, México, D.F.  
E-mail: Revistacma95@yahoo.com.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 08-07-2011

Fecha de aceptación: 25-07-2011



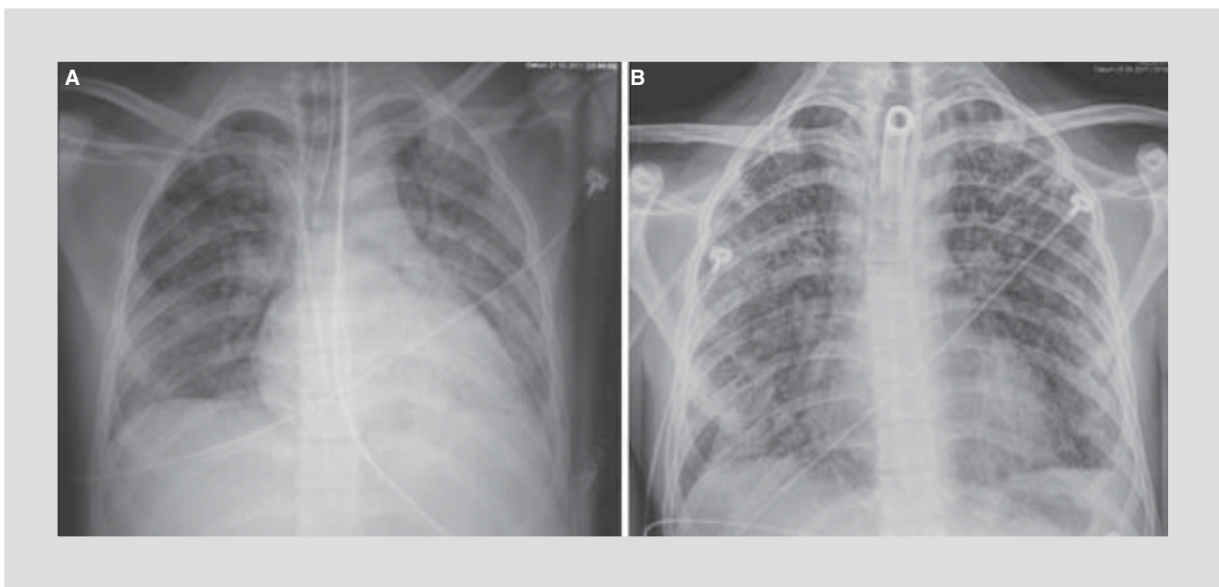
**Figura 1.** Tomografía computarizada de tórax en donde se observa: **A:** al ingreso, infiltrados bilaterales de predominio basal. **B:** involución de los infiltrados posterior al tratamiento.

El motivo de este trabajo es describir el primer caso en México de sepsis grave, choque séptico y disfunción orgánica múltiple (DOM), secundarios a infección por *K. ascorbata* y dar a conocer a la comunidad médica las características microbiológicas y el impacto clínico de este patógeno emergente.

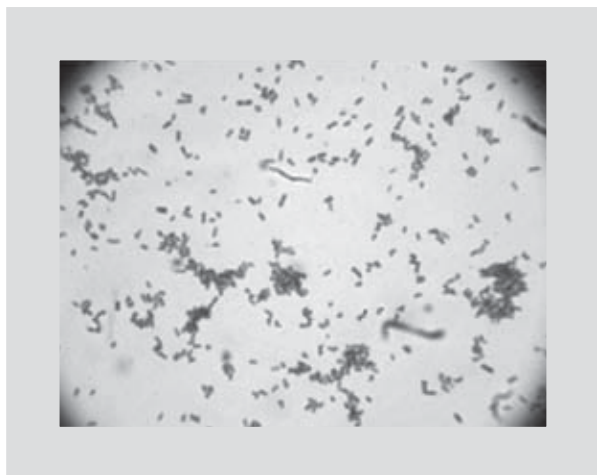
### Caso clínico

El caso correspondió a un joven de 16 años, originario de Tampico, Tamaulipas, previamente sano. Ini-

ció su enfermedad con ataque al estado general, mialgias, calosfríos y fiebre, presentando en pocas horas deterioro multisistémico. Ingresó a la UTI por cuadro de sepsis grave, choque séptico, DOM (cardiovascular, hematológica y respiratoria) y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA), (Figs. 1 A y 2 A) con índice de presión arterial de oxígeno/fracción inspiratoria de oxígeno ( $PaO_2/FiO_2$ ) < 100 mmHg, *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score* (APACHE II) de 28 puntos y *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) de 13 puntos. Se implementa



**Figura 2.** Radiografía simple de tórax en donde se observa: **A:** infiltrados pulmonares bilaterales y disminución de los volúmenes pulmonares. **B:** involución de los infiltrados e incremento del volumen pulmonar.



**Figura 3.** Tinción de gram de sangre donde se observan múltiples bacilos gramnegativos (100x).



**Figura 4.** Hemocultivo en agar sangre donde se observan colonias de *K. ascorbata*.

manejo en base a las recomendaciones de la campaña para incrementar la sobrevivencia en sepsis<sup>8</sup> y soporte ventilatorio mecánico con técnica de reclutamiento alveolar y protección pulmonar. El esquema antimicrobiano inicial con meropenem a dosis de 1 g/8 horas vía intravenosa, vancomicina 1 g/12 horas vía intravenosa y amikacina 1 g/24 horas vía intravenosa. En la tinción de gram de sangre se observaron bacilos gramnegativos (Fig. 3). Hemocultivos con desarrollo de *K. ascorbata* (Fig. 4) no productora de BLEE sensible a ampicilina/sulbactam, amikacina, aztreonam, ciprofloxacina, cefepime, gatifloxacina, imipenem, levofloxacino, piperacilina/tazobactam, por lo que se continuó tratamiento con meropenem y amikacina, guiando el manejo en base a marcadores clínicos y séricos (procalcitonina) (Tabla 1). Durante su estancia en la UTI se realizó abordaje diagnóstico complementario con marcadores séricos de inflamación, hemocultivos y cultivos a todos niveles en medios convencionales y selectivos, coagulación para antígenos bacterianos, TORCH sérico, determinación de anticuerpos y antígenos para

*Legionella pneumophyla*, *Coxsackie* tipo A y B, *Mycoplasma pneumoniae*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides*, *Bartonella*, BAAR, serología por ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) para anticuerpos anti-VIH I y II, todos estos con reporte negativo y sin desarrollo para agentes patógenos; perfil reumatológico con antiestreptolisina O, factor reumatoide, VDRL, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (mieloperoxidasa y proteinasa 3), complemento C3 y C4, anticuerpos anti-ADN de doble cadena, anticuerpos antinucleares, anticuerpos antifosfolípidos, todos estos también con reporte negativo y dentro de parámetros normales. Con el tratamiento instituido el enfermo mejoró, lo que hizo posible el descalamamiento de soporte multisistémico, el retiro de la ventilación mecánica y su alta de la UTI (Figs. 1 B y 2 B).

Posterior a su alta hospitalaria, el paciente se recuperó *ad integrum*, incorporándose a sus actividades cotidianas, sin secuelas de disfunción orgánica y sin evidencia clínica o laboratorial de enfermedad autoinmune y/o inmunodeficiencia.

**Tabla 1. Evolución de puntajes de gravedad y comportamiento de marcadores**

Día estancia en UTI	APACHE II	SOFA	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)	Procalcitonina (ng/ml)
0	28	13	80	17.51
5	21	8	126	2.04
10	12	7	100 (R/E)	0.23
15	16	3	137 (R/E)	0.1
Alta UTI	4	0	180 (R/E)	0.05

R/E: respiración espontánea.

Tabla 2. Reportes de infecciones por *K. ascorbata*

Ref.	Edad/Sexo	Aislamiento	Antecedentes médicos	Susceptibilidad antimicrobiana		Tratamiento	Desenlace
				Sensible	Resistente		
Sarria <sup>7</sup>	78 M	Urocultivo	Diabetes <i>mellitus</i>	-	-	Ciprofloxacino	R
	16 M	Urocultivo	Embarazo	-	-	Nitrofurantoína	R
	28 M	Urocultivo	Ninguno	-	-	TMP/SMZ	R
	72 M	IVU/Urocultivo	I.U. fibrosis pulmonar, uso de esteroides	-	-	Ciprofloxacina	R
	70 H	Líquido de absceso	Ninguna	-	-	Ampicila/sulbactam	R
Torre <sup>17</sup>	78 H	Urocultivo	Inmunocompromiso	-	-	Ceftriaxona	R
Padilla <sup>25</sup>	72 H	Bacteremia/hemocultivo	C.H., carcinoma hepatocelular, VHC	Amoxicilina/clavulanato Cefalosporinas 3. <sup>a</sup> generación Aminoglucósidos Ciprofloxacina Imipenem Aztreonam	Ampicilina Ticarcilina Cefalotina Cefuroxima	Cefotaxima	R
Oteo <sup>26</sup>	23 H	Colecistitis	C.H., VHB	Amoxicilina/Clavulanato Piperacilina Ceftriaxona Gentamicina Ciprofloxacina	Ampicilina Cefazolina Ticarcilina	Ceftriaxona	R
Linares <sup>27</sup>	57 M	Hemocultivo	Adenocarcinoma de colon, quimioterapia, neutropenia	Aminoglucósidos Cefalosporinas 3. <sup>a</sup> generación Flouroquinolonas Ureidopenicilinas	Ampicilina Amoxicilina/Clavulanato Cefalosporinas 2. <sup>a</sup> generación Cotrimazol	Ceftazidima/amikacina	D
Moonah <sup>28</sup>	64 M	Septicemia Hemocultivo	Vejiga neurogénica cistotomía suprapúbica	Amikacina Tobramicina Imipenem	Ampicilina Aztreonam Ceftazidima Cefotaxima Ceftriaxona Cefuroxima Cefazolina Ciprofloxacina Levofloxacino Piperacilina	Meropenem	R

M: mujer; H: hombre; I.U.: incontinencia urinaria; C.H.: cirrosis hepática; VHC: virus de hepatitis C; VHB: virus de hepatitis B; TMP/SMZ: trimetoprim/sulfametaxazol; R: recuperación; D: defunción.

## Discusión

El género *Kluyvera* fue descrito por primera vez en 1936 por Kluyver<sup>9</sup> como un subgrupo de bacterias fermentadoras perteneciente a la familia de las enterobacterias, pero no fue hasta 1956 cuando Asai<sup>10</sup> utilizó el término *Kluyvera* para describir un grupo de organismos idénticos a los descritos por Kluyver. En 1963, el mismo Asai propuso eliminar la distinción de géneros entre *Kluyvera* y *Escherichia* por considerarlos fenotípicamente idénticos, y solo hasta 1981 Farmer<sup>11</sup>, utilizando técnicas de identificación molecular, redefinió *Kluyvera* como un género separado. Los primeros reportes de aislamiento de esta bacteria en humanos la consideraban como un saprófito.

En la actualidad, se reconoce que las bacterias del género *Kluyvera* son organismos gramnegativos pequeños, flagelados y móviles; crecen bien en medios de cultivo convencionales y sus colonias son muy semejantes a las del género *Escherichia* (Fig. 4). Se diferencian de otros géneros de enterobacterias por su capacidad de utilizar citrato, malonato, lisina decarboxilada y ornitina, así como para producir grandes cantidades de ácido  $\alpha$ -cetoglutárico durante la fermentación de glucosa<sup>11</sup>. Se han descrito cuatro especies: *K. cryocrescens*, *K. ascorbata*, *K. georgiana* y *K. cochleae*. Al igual que otras enterobacterias, el género *Kluyvera* tiene un lipopolisacárido y antígenos de superficie que probablemente le confieran virulencia, pero no se han descrito factores de virulencia específicos de este género<sup>11</sup>.

Los organismos del género *Kluyvera* son organismos de vida libre que se encuentran en agua, pisos, hospitales y alimentos de origen animal. También se ha descrito su aislamiento en murciélagos<sup>12</sup>, caracoles<sup>13</sup>, cascarón de huevo<sup>14</sup> y tracto gastrointestinal de cuervos<sup>15</sup>. En humanos, frecuentemente se aísla en muestras de esputo y heces, y es parte normal de la flora del tracto digestivo humano.

Es poco frecuente que *Kluyvera* sea patógena a los seres humanos, y se desconoce si en estos casos la infección se adquiere de fuentes endógenas o exógenas. A partir de 1980, se han descrito alrededor de 28 casos de *Kluyvera* como agente patógeno; de ellos, cinco tuvieron un desenlace fatal por causas directamente atribuibles a *Kluyvera* (Tabla 2).

Las infecciones reportadas incluyen<sup>7</sup>:

- En población pediátrica<sup>16,17</sup>: infecciones en vías urinarias y peritonitis<sup>18</sup>.
- En población adulta: infecciones de vías urinarias en pacientes geriátricos inmunocomprometidos<sup>18</sup>,

infecciones de tejidos blandos<sup>19</sup>, y aislamiento en secreciones respiratorias y sangre de pacientes con tumores sólidos o leucemia<sup>20</sup>.

En la mayoría de los reportes de aislamiento de *K. ascorbata* de hemocultivos de pacientes adultos se reportaban como sensibles a cefalosporinas de tercera generación, pero también existen reportes de cepas resistentes a cuatro o más antimicrobianos<sup>21</sup>. *K. ascorbata* y *K. cryocrescens* son naturalmente sensibles o tienen susceptibilidad intermedia a tetraciclinas, aminogluucósidos, quinolonas, antifolatos, cloranfenicol, nitrofurantoina, fosfomicina, aminopenicilinas con inhibidores de  $\beta$ -lactamasas, acilureidopenicilinas, carbapenémicos, aztreonam y ciertas cefalosporinas. Son naturalmente resistentes a macrólidos, lincosamidas, estreptograminas, glucopéptidos, rifampicina, ácido fusídico, linezolid, penicilina G, oxacilina y amoxicilina<sup>22</sup>. Algunas cepas de *Kluyvera* tienen genes que codifican BLEE<sup>22</sup>, enzimas que le confieren resistencia a las cefalosporinas de espectro extendido (p. ej., ceftriaxona), pero no a los carbapenémicos (p. ej., meropenem). Existe evidencia genética y molecular de que las BLEE de tipo CTX-M-encontradas en *E. coli* y otras enterobacterias evolucionaron a partir de genes cromosómicos de *K. ascorbata*<sup>23,24</sup>, y que puede haber transferencia de plásmidos de *K. ascorbata* a otras bacterias como *K. pneumoniae*<sup>23</sup>.

El presente caso tiene varios puntos de interés, de los que destacan el desarrollo de un cuadro de choque séptico y DOM secundario a *K. ascorbata*, sin haber llegado a concluir cuál fue la fuente y/o el origen de esta infección, descartando por rastreo epidemiológico y clínico el haber estado en contacto con agua o alimentos contaminados por esta bacteria, la no detección de otros casos en su comunidad o en su familia y al haber descartado la presencia de alguna enfermedad que lo inmunocomprometiera. Por lo anterior, postulamos que la infección pudo haberse adquirido por una fuente exógena, en base a que los coprocultivos, urocultivos y lavado bronquioloalveolar fueron persistentemente negativos.

En conclusión, el reconocimiento de *K. ascorbata* como patógeno emergente cobra especial importancia debido a la gravedad de las infecciones asociadas a esta bacteria y al problema epidemiológico que representa por su capacidad para la generación y transmisión de resistencia por BLEE.

## Bibliografía

1. Morrell MR, Micek ST, Kollef MH. The management of severe sepsis and septic shock. *Infect Dis Clin North Am.* 2009;23:485-501.

2. Kumar A. Optimizing antimicrobial therapy in sepsis and septic shock. *Crit Care Clin.* 2009;25:733-51.
3. Sivayoham N. Management of severe sepsis and septic shock in the emergency department: a survey of current practice in emergency departments in England. *Emerg Med J.* 2007;24:422.
4. Gullo A, Bianco N, Berlot G. Management of severe sepsis and septic shock: challenges and recommendations. *Crit Care Clin.* 2006;22:489-501.
5. Cunha BA. Sepsis and septic shock: selection of empiric antimicrobial therapy. *Crit Care Clin.* 2008;24:313-34.
6. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 2003;348:1546-54.
7. Sarria JC, Vidal AM, Kimbrough RC, 3rd. Infections caused by *Kluyvera* species in humans. *Clin Infect Dis.* 2001;33:E69-74.
8. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 *Crit Care Med.* 2008;36:296-327.
9. Kluyver AJ, Van Niel CB. Prospects for a natural system of classification of bacteria. *Zentralbl Bakteriol Parasitenkd Infektionskr Hyg Abt II.* 1936;94:369-403.
10. Asai T, Iizuka H, Komagata K. The flagellation of genus *Kluyvera*. *J Gen Appl Microbiol.* 1962;8:187-91.
11. Farmer JJ 3rd, Fanning GR, Huntley-Carter GP, et al. *Kluyvera*, a new(redefined) genus in the family Enterobacteriaceae: identification of *Kluyvera ascorbata* sp nov and *Kluyvera cryocrescens* sp nov in clinical specimens. *J Clin Microbiol.* 1981;13:919-33.
12. Han JE, Gómez DK, Kim JH, Choresca CH, Jr., Shin SP, Park SC. Isolation of a zoonotic pathogen *Kluyvera ascorbata* from Egyptian fruit-bat *Rousettus aegyptiacus*. *J Vet Med Sci.* 2010;72:85-7.
13. Charrier M, Fonty G, Gaillard-Martinie B, Ainouche K, Andant G. Isolation and characterization of cultivable fermentative bacteria from the intestine of two edible snails, *Helix pomatia* and *Cornu aspersum* (Gastropoda: Pulmonata). *Biol Res.* 2006;39:669-81.
14. Musgrove MT, Jones DR, Shaw JD, Sheppard M, Harrison MA. Enterobacteriaceae and related organisms isolated from nest run cart shelves in commercial shell egg processing facilities. *Poult Sci.* 2009;88:2113-7.
15. Lee HY, Stephen A, Sushela D, Mala M. Detection of protozoan and bacterial pathogens of public health importance in faeces of *Corvus* spp. (large-billed crow). *Trop Biomed.* 2008;25:134-9.
16. Ruffini E, Pace F, Carlucci M, De Conciliis E, Staffolani P, Carlucci A. Urinary tract infection caused by *Kluyvera ascorbata* in a child: case report and review of the *kluyvera* infections in children. *Minerva Pediatr.* 2008;60:1451-4.
17. Torre D, Crespi E, Bernasconi M, Rapazzini P. Urinary tract infection caused by *Kluyvera ascorbata* in an immunocompromised patient: case report and review. *Scand J Infect Dis.* 2005;37:375-8.
18. Yogev R, Kozłowski S. Peritonitis due to *Kluyvera ascorbata*: case report and review. *Rev Infect Dis.* 1990;12:399-402.
19. Carter JE, Evans TN. Clinically significant *Kluyvera* infections: a report of seven cases. *Am J Clin Pathol.* 2005;123:334-8.
20. Ashour HM, El-Sharif A. Species distribution and antimicrobial susceptibility of gram-negative aerobic bacteria in hospitalized cancer patients. *J Transl Med.* 2009;7:14.
21. Nicolosi D, Nicolosi VM, Cappellani A, Nicoletti G, Blandino G. Antibiotic susceptibility profiles of uncommon bacterial species causing severe infections in Italy. *J Chemother.* 2009;21:253-60.
22. Nordmann P, Lartigue MF, Poirel L. Beta-lactam induction of ISEcp1B-mediated mobilization of the naturally occurring bla(CTX-M) beta-lactamase gene of *Kluyvera ascorbata*. *FEMS Microbiol Lett.* 2008;288:247-9.
23. Lascols C, Podglajen I, Verdet C, et al. A plasmid-borne *Shewanella* algae Gene, qnrA3, and its possible transfer in vivo between *Kluyvera ascorbata* and *Klebsiella pneumoniae*. *J Bacteriol.* 2008;190:5217-23.
24. Rodríguez MM, Power P, Radice M, et al. Chromosome-encoded CTX-M-3 from *Kluyvera ascorbata*: a possible origin of plasmid-borne CTX-M-1-derived cefotaximases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:4895-7.
25. Padilla E, Tudela P, Giménez M, Gimeno JM. *Kluyvera ascorbata* bacteremia. *Med Clin.* 1997;108:479.
26. Oteo J, Gómez-Garcés JL, Alós JI. Acute cholecystitis and bacteremia caused by *Kluyvera ascorbata* in a cirrhotic patient. *Clin Microbiol Infect.* 1998;4:113-5.
27. Linares P, Castañón C, Llano C, et al. Bacteremia by *Kluyvera ascorbata* in a patient with neutropenia and fever. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2000;18:48-9.
28. Moonah S, Deonaraine K, Freeman C. Multidrug resistant *Kluyvera ascorbata* septicemia in an adult patient: a case report. *J Med Case Reports.* 2010;4:197.