

Carta al Director

Ana Betrán¹
Roberto Aznar²
Concepción López¹
Javier González³

Sepsis por *Yersinia pseudotuberculosis*

¹Servicio de Microbiología Hospital de Barbastro, Huesca

²Servicio Medicina Interna Hospital de Barbastro, Huesca

³Unidad Cuidados Intensivos Hospital de Barbastro, Huesca

Sr. Editor: el género *Yersinia* está formado por al menos 11 especies, de las cuales tres son consideradas patógenos humanos: *Yersinia pestis*, *Yersinia enterocolitica* y *Yersinia pseudotuberculosis*. Estas especies comparten genes responsables de su virulencia, entre los que se encuentra la producción de sideróforos que proveen a la bacteria del hierro necesario para su proliferación y patogenicidad. La avidez por el hierro¹ de este género se manifiesta clínicamente en la predisposición de los pacientes que presentan una sobrecarga de hierro a sufrir infecciones graves por *Yersinia*. Otros factores predisponentes son la diabetes, cirrosis hepática e inmunodepresión. Aunque la incidencia de las infecciones graves es baja, presentan una elevada mortalidad²⁻⁴.

Presentamos un caso de sepsis por *Y. pseudotuberculosis* en un paciente de 58 años, con diabetes tipo 1 desde hace 30 años, hipertensión y retinitis pigmentosa. No presentaba alteraciones hepáticas ni renales previas. Fue remitido a urgencias por fiebre de hasta 39,5°C, afectación del estado general y sintomatología respiratoria. No refería dolor abdominal ni diarrea. La analítica al ingreso mostraba: leucocitos 48.700/mm³, hematocrito 42,8%, hemoglobina 14,1 mg/dL, plaquetas 73.000/mm³, glucosa 308 mg/dL; urea 151 mg/dL; creatinina 2,63 mg/dL; PCR 428,1 mg/L; procalcitonina: 26,56 ng/mL; lactato arterial 3,3 mmol/L; GAB: ph: 7,44; pCO₂: 20,9; pO₂:49,2; HCO₃:14; Exc. Base: -7,8; saturación O₂: 84,8; fosfatasa alcalina 1791; ALT 184; bilirrubina total 21,79 mg/dL; bilirrubina directa 21,61 mg/dL. Metabolismo del hierro: ferritina 4.586 mcg/L; el hierro total, saturación de hierro y transferrina, fueron normales. Requirió ingreso en UCI, precisando soporte respiratorio, nutrición parenteral y diálisis. La tomografía computarizada (TC) mostró un patrón en vidrio deslustrado en bases pulmonares, derrame pleural bilateral y trombosis portal. Se inició tratamiento empírico con piperacilina-tazobactam y aminoglucósido. Durante el ingreso se extrajeron dos series de hemocul-

tivos, y tras 48 horas de incubación, en ambas crecieron bacilos gramnegativos que fueron identificados mediante el sistema multiprueba API 20E (BioMérieux, Francia) y mediante pruebas bioquímicas contenidas en los paneles del sistema MicroScan® como *Yersinia pseudotuberculosis* con el 99% de precisión. La identificación se confirmó en el Centro Nacional de Microbiología, resultando ser un serotipo O: 1. La susceptibilidad frente a betalactámicos, quinolonas, aminoglucósidos, tetraciclinas y cotrimoxazol se realizó mediante microdilución en placa contenida en los mismos paneles MicroScan®, siendo sensible a todos ellos. A los 10 días de tratamiento antibiótico se realizó coprocultivo, que fue negativo. Las serologías para Hepatitis B, Hepatitis C y VIH fueron negativas; no se realizó serología para *Yersinia*. Con respecto a la evolución clínica, el paciente continuó con fiebre intermitente, modificándose el tratamiento a cefotaxima y posteriormente a imipenem, mejorando lentamente el cuadro febril. El valor máximo de ferritina, que se había detectado en la fase aguda de la enfermedad, fue descendiendo lentamente y llegó a normalizarse a los 5 meses. El paciente fue dado de alta tras 10 semanas de hospitalización, con tratamiento anticoagulante y cotrimoxazol. Se le sugirió realizar una biopsia hepática, pero la rechazó, realizándose en su lugar un estudio de elastometría hepática (Fibroscan®) a los 4 meses del ingreso, que mostró un resultado sugestivo de cirrosis hepática. Durante el seguimiento posterior de más de un año, los niveles de ferritina continuaron normales, la función hepática se estabilizó y no se desarrollaron complicaciones tardías.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de la infección por *Y. pseudotuberculosis* son enterocolitis, síntomas sugestivos de apendicitis y linfadenitis mesentérica. El caso publicado por Lantero et al³ fue el primer caso de sepsis descrito en nuestro país. En Rusia se han descrito brotes epidémicos de fiebre, hepatitis y shock tóxico similares a la escarlatina⁵. Otras descripciones de infecciones invasivas se han realizado en países de clima frío^{3,4}, lo que puede relacionarse con la capacidad de *Yersinia* de proliferar a bajas temperaturas. La agresividad de la infección dependerá de la virulencia de las distintas cepas, y de los factores predisponentes del huésped. La primera se expresa en la producción de proteínas de membrana que ejercen una variedad de acciones biológicas y tóxicas. Además,

Correspondencia:
Ana Betrán
Servicio de Microbiología Hospital de Barbastro,
Hospital de Barbastro, Carretera Nacional 240
22300 Barbastro (Huesca)
E-mail: abetrane@salud.aragon.es

los niveles elevados de glucosa en plasma y la fiebre favorecen la sobreexpresión de algunos genes de virulencia en *Y. pseudotuberculosis*^{1,6}. La insuficiencia renal que presentó este paciente precisó diálisis, pese a no tener antecedentes de nefropatía previa. La nefropatía intersticial se ha descrito en otros pacientes con sepsis por *Y. pseudotuberculosis*, relacionándose con la producción de superantígenos⁷. En la patogenia de la colestasis observada pudieron influir diversos factores, como la trombosis portal, la nutrición parenteral administrada o la propia infección. La infección bacteriana fue una de las causas más evidentes, ya fuera de forma directa, mediante el desarrollo de granulomatosis hepática (lesión histopatológica característica de la infección por *Y. pseudotuberculosis* a la que debe su nombre), o indirecta, como ocurre en la colestasis intrahepática inducida por citoquinas proinflamatorias. El paciente cumplía criterios de sepsis grave; destacaron los elevados niveles de PCR, procalcitonina y ferritina en suero. La ferritina puede comportarse como un reactante de fase aguda; su elevación es muy marcada en ciertos síndromes que comparten un escenario común de hiperestimulación de la respuesta inflamatoria, en la que los macrófagos juegan un importante papel por ser los responsables tanto de la producción de citoquinas como de la secreción de ferritina⁸. La ferritina también se encuentra elevada en el síndrome hemofagocítico reactivo, que puede desencadenarse por infecciones virales y bacterianas. En nuestro caso, aplicando un Score recientemente actualizado para este síndrome, el paciente no cumplía los criterios requeridos, si bien compartía alguna de las características, como la ictericia, la hiperferritinemia y la trombopenia⁹. En este paciente, los niveles de ferritina fueron descendiendo lentamente hasta normalizarse, pudiendo descartarse trastornos del metabolismo del hierro como la hemocromatosis.

El tratamiento antibiótico de la sepsis por *Y. pseudotuberculosis* es controvertido. En experimentos realizados en ratones con una cepa patógena humana, los antibióticos betalactámicos (incluido imipenem) fueron menos activos que doxiciclina, gentamicina u ofloxacino¹⁰. Las asociaciones de dos antibióticos incluyendo cefotaxima, piperacilina-tazobactam o imipenem y aminoglucósidos, son las opciones más utilizadas en la literatura publicada recientemente. El uso de fluoroquinolonas también se ha descrito, aunque en nuestro medio preocupa la elevada resistencia encontrada al ácido nalidixico. No está clara la duración óptima del tratamiento. Pese a que en nuestro paciente no se detectó ningún absceso, la monitorización de los marcadores inflamatorios mostró una lenta respuesta al tratamiento, por lo que se decidió prolongar el cotrimoxazol oral durante 6 meses, por ser bien tolerado y además ser uno de los fármacos recomendados por la OMS.

En vista de su complejidad, debemos destacar la importancia de llegar al diagnóstico etiológico de las infecciones graves por *Yersinia*, lo que puede ser difícil sobre todo si no se aísla la bacteria en hemocultivo. Para su aislamiento en coprocultivo hay que considerar que *Y. pseudotuberculosis* puede no desarrollarse en los medios específicos para *Yersinia* (CIN) ni en otros medios selectivos (medio *Salmonella-Shigella*). La serología podría ser útil en cuadros sépticos en los que se detecte

una sobrecarga de hierro. Otras técnicas, como la PCR, tienen actualmente una disponibilidad muy limitada.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rakin A, Schneider L, Podladchikova O. Hunger for iron: the alternative siderophore iron scavenging systems in highly virulent *Yersinia*. *Front Cell Infect Microbiol* 2012;2:151.
2. Chiu HY, Flynn M, Hoffbrand AV, Politis D. Infection with *Y. enterocolitica* in patients with iron overload. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;292:7.
3. Lantero M, Martin E, Michaus ML, Gastañares MJ, Perales I. Sepsicemia por *Yersinia pseudotuberculosis* y lupus eritematoso sistémico. Descripción de un caso y revisión de la literatura. *Enf Inf Microbiol Clin* 1986;4:278-82.
4. Kaasch AJ, Dinter J, Goeser T, Plum G, Seifert H. *Yersinia pseudotuberculosis* bloodstream infection and septic arthritis: case report and review of the literature. *Infection* 2012; 40:185-90.
5. Eppinger M, Rosovitz MJ, Fricke WF, Rasko DA, Kokorina G, et al. The Complete Genome Sequence of *Yersinia pseudotuberculosis* IP31758, the Causative Agent of Far East Scarlet-Like Fever. *PLoS Genet* 2007;3(8):e142.
6. Galindo CL, Rosenzweig JA, Kirtley ML, Chopra AK. Pathogenesis of *Y. enterocolitica* and *Y. pseudotuberculosis* in human yersiniosis. *J Pathog* 2011;182051.
7. Kaito H, Kamei K, Ogura M, Kikuchi E, Hoshino H, Nakagawa S, et al. Acute encephalopathy and tubulointerstitial nephritis associated with *Yersinia pseudotuberculosis*. *Pediatr Int* 2012; 54:926-8.
8. Rosário C, Zandman-Goddard G, Meyron-Holtz EG, D'Cruz, DP, Shoenfeld Y. The Hyperferritinemic Syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC Med* 2013;11:185.
9. Bidros M, Chirch LM, Santos MT, Tannenbaum SH. The perfect storm: hemophagocytic lymphohistiocytosis complicating disseminated yersiniosis. *Conn Med* 2014;78:143-8.
10. Lemaitre B, Mazigh DA, Scavizzi MR. Failure of β -lactam antibiotics and marked efficacy of fluorquinolones in treatment of murine *Yersinia pseudotuberculosis* infection. *Antimicrob Agent Chemother* 1991;35:1785-90.