

***Vibrio vulnificus* como patógeno emergente transmitido por alimentos**

VIBRIO VULNIFICUS: AN EMERGING FOODBORNE PATHOGEN

Silvia MARTÍNEZ RIVERA, María de los Ángeles ARIAS RODRÍGUEZ

Área de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de La Laguna, San Cristóbal de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, España.

Correspondencia: Ángeles Arias Rodríguez. Área de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de La Laguna. Campus de Ofra S/N., Santa Cruz de Tenerife 38071, España. Correo-e: angarias@ull.edu.es

RESUMEN

Vibrio vulnificus es la bacteria con la mayor tasa de letalidad de todos los patógenos transmitidos por alimentos. Considerada un patógeno emergente, sus factores de virulencia han sido estudiados en profundidad, aunque todavía quedan dudas por resolver. Se trata de una bacteria de carácter estacional, con tendencia a sobrevivir en temperaturas cálidas, lo que hace que los factores climáticos y ambientales, así como el calentamiento global, influyan en su expansión y patogenicidad. El cambio climático sumado a la aparición de cepas multirresistentes a antibióticos ha desembocado en que sea de gran importancia mundial el estudio de su epidemiología y el desarrollo de eficientes medidas de vigilancia y control de esta bacteria.

Palabras clave: *Vibrio vulnificus*, cambio climático, ostras, epidemiología, prevención y control.

ABSTRACT

Vibrio vulnificus is the bacteria with the highest fatality rate of all foodborne pathogens. Considered an emerging pathogen, its virulence factors have been studied in depth, although questions remain to be resolved. It is a bacterium of a seasonal nature, with a tendency to survive in warm climates which means climatic and environmental factors, as well as global warming influence its expansion and pathogenicity. The appearance of strains, resistant in multiple ways to antibiotics has led to an important worldwide study of their epidemiology as well as the development of efficient control and prevention measures.

Keywords: *Vibrio vulnificus*, climate change, oysters, epidemiology, prevention and control.

INTRODUCCIÓN

Vibrio vulnificus es una bacteria gram negativa perteneciente al género *Vibrio*, caracterizada por ser halófila, anaerobia facultativa, con forma de bastoncillo y móvil, ampliamente difundida en aguas estuarinas y costeras. Representa un patógeno humano oportunista mortal que crece en el agua con la temperatura y la salinidad adecuadas, presentando un marcado carácter estacional, generalmente en aguas templadas y los meses más cálidos.¹

Vibrio vulnificus entra en la cadena alimentaria al establecerse en el estómago de los mariscos, especialmente ostras crudas o poco cocidas (93% de los casos de ingestión), y otros moluscos, así como en los intestinos de los peces. Se concentra en moluscos debido a su eficiente mecanismo de alimentación por filtración, pudiendo alcanzar niveles de 10⁵ CFU/g de tejido o más. Si bien se desconoce la dosis infecciosa, se ha estimado que es de tan solo 100 células o menos.² Se adquiere por vía oral mediante la ingestión de marisco o por contacto directo con heridas por exposición al agua de mar. Puede ocasionar desde

sintomatología gastrointestinal hasta sepsis graves con elevada mortalidad. Esta bacteria tiene la tasa de letalidad más alta de todos los patógenos transmitidos por alimentos, aproximadamente un 50%, y representa el 95% de todas las muertes relacionadas con mariscos en los EE.UU.^{1,2} Se aisló por primera vez en 1976, en la sangre de un paciente séptico y desde entonces su incidencia ha ido aumentando.³ Hoy en día se conocen tres biotipos, siendo el biotipo 1 el responsable de la mayor parte de las infecciones por la ingestión de mariscos y las infecciones de las heridas, además este biotipo se subdivide a su vez en dos genotipos, clínico y ambiental.^{1,3}

Entre sus factores de virulencia se encuentra la neutralización de ácido, polisacárido capsular, adquisición de hierro, citotoxicidad, motilidad y proteínas involucradas en la unión y adhesión, así como genes para hemolisinas y tres sistemas de secreción completos (tipos I, II y VI).¹

La patogenicidad de esta bacteria, junto con el incremento de la temperatura oceánica, hace que sea considerado un patógeno emergente de especial relevancia que puede ser transmitido mediante el consumo o contacto con alimentos de origen marino, así como un indicador del impacto del cambio climático que afecta al medio marítimo. El objetivo del estudio es profundizar en el conocimiento de *Vibrio vulnificus* como patógeno emergente de transmisión alimentaria.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica de estudios sobre *V. vulnificus* como patógeno de transmisión alimentaria.

Los descriptores utilizados fueron: *Vibrio vulnificus*, cambio climático, control y prevención, ostras y antibióticos. A partir de los descriptores se realiza una búsqueda bibliográfica en distintas bases de datos: Google Scholar, Pubmed, Elsevier.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: Artículos entre 2010 y junio 2021, en inglés o español, con texto completo en abierto. Los criterios de exclusión fueron: Artículos no considerados de interés para la revisión una vez leído el resumen y artículos repetidos en varias búsquedas. También se utilizaron las páginas web de los siguientes organismos:

- Centers for Diseases Control de Estados Unidos:
<https://www.cdc.gov/index.htm>
- Food and Drug Administration:
<https://www.fda.gov/home>

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Características, reservorio y mecanismo de transmisión

V. vulnificus es una bacteria que habita en aguas marinas y estuarias naturales con una salinidad

entre 0,2 % y 2,5% de sal, con niveles óptimos alrededor de 1-1,8%, y temperatura entre 10 y 33 °C, con valores óptimos comprendidos entre 25-28 °C. Así mismo también puede encontrarse en ecosistemas artificiales de agua salobre como es el caso de las piscifactorías, especialmente aquellas cuyas aguas mantienen una temperatura superior a los 20°C.⁴ Es muy sensible a las bajas temperaturas, por ello ha desarrollado la capacidad de sobrevivir a temperaturas inferiores a 13 °C entrando en un estado de latencia, donde se vuelve inactivo y emprenden una respuesta fisiológica denominada viable pero no cultivable (VBNC), que le permite sobrevivir durante años, volviendo a pasar a forma activa cuando aumenta la temperatura, como es el caso de la presencia de diversos moluscos o peces.^{2,4,5}

Debido a estas condiciones, esta bacteria se distribuye principalmente en regiones tropicales y subtropicales durante los meses más cálidos (mayo a octubre), especialmente en el hemisferio occidental y el océano Atlántico, incluidos Europa, América, Singapur, Tailandia y Japón.⁶⁻⁸ No obstante, su área geográfica se está expandiendo, notificándose casos donde no se han informado anteriormente, hecho que puede deberse al calentamiento global.^{2,8}

Estudios bioquímicos han demostrado la existencia de tres biotipos de *V. vulnificus*. El biotipo 1, presente en las aguas a nivel mundial, es el responsable de la mayoría de las infecciones humanas graves, tanto en los casos de ingestión (septicemia primaria), como de la gran parte de las infecciones de heridas. Por otro lado, el biotipo 2 se encuentra principalmente en las aguas saladas de Europa Oriental y Occidental, siendo el agente causante de septicemias graves en anguilas de cría y raramente produce infecciones en humanos. Por último, el biotipo 3, el cual es un híbrido de los biotipos 1 y 2, se encuentran en peces de agua dulce y su distribución geográfica se limita a Israel, a excepción de una infección reciente notificada en el 2017 en Japón. Esta cepa ocasiona infecciones graves en humanos, llegando incluso a requerir amputación de extremidades, sin embargo, su tasa de mortalidad informada es < 8%.^{1,2,5,7}

Estos tres biotipos se componen a su vez de dos genotipos basados en el gen *vcg*, un genotipo clínico ("C") responsable de casi todos los casos de septicemia, y un genotipo ambiental ("E") que ocasiona las infecciones de heridas. El 90% de los aislados clínicos humanos corresponden al genotipo C, mientras que el 85-90% de las células aisladas de fuentes ambientales (marisco, agua, peces, etc.) son el genotipo E.^{1,5}

Este patógeno puede adquirirse por dos vías, por vía alimentaria mediante la ingestión de alimentos de origen marino infectados o por contacto directo de heridas con aguas que contienen esta bacteria.⁶ Los principales alimentos asociados a los brotes producidos son los crustáceos, especialmente las ostras y otros moluscos, así como peces y plancton.²

Referencia	País	Año	Casos reportados	Fallecidos	Tasa de mortalidad (%)	Septicemia primaria (%)	Infecciones de heridas	Asociación
(Vugia et al., 2013) ⁹	EEUU	1991-2010	88	39	44,3			
(Baker-Austin et al., 2016) ¹⁰	Francia	2008	3	3				Eventos climatológicos
(Matsumoto et al., 2010) ¹¹	Japón	1984-2008	37	24	64,9			Enfermedades hepáticas
(Matsuoka et al., 2013) ¹²		2001-2010	12	7	58,3			Enfermedades subyacentes
(Lee et al., 2014) ¹³	Corea	2001-2010	588	285	48,5			Enfermedades hepáticas y alcoholismo
(Yun et al., 2015) ¹⁴		2000-2011	34	16		63		
(Chao et al., 2013) ¹⁵	Taiwan	1998-2011	121	35	29,0			
(Lee et al., 2014) ¹³		1996-2011	140	18	18,0	58	78	

Tabla 1. Aparición de casos, defunciones y tasa mortalidad por *Vibrio vulnificus*

Sujeto susceptible, cuadro clínico y tratamiento

La incidencia de infección es significativamente mayor en hombres que en mujeres, presentando un 86% en varones frente al 14% en mujeres, siendo seis veces más propensos a ser infectados.^{2,8} Este hecho puede deberse a la protección que brinda los estrógenos frente a la endotoxina de la bacteria.^{2,5} Otro dato característico es la incidencia elevada en personas mayores de 40 años, así como en personas con afecciones subyacentes como enfermedad hepática (80%), alcoholismo (65%), diabetes (35%), neoplasia maligna (17%) o enfermedad renal (7%). El 97% de los pacientes padece alguna de estas enfermedades crónicas, especialmente aquellas que provocan niveles elevados de hierro sérico, pues este elemento químico es fundamental para la capacidad de *V. vulnificus* de sobrevivir y crecer en el cuerpo.²

Presenta un rápido período de incubación, 16 horas para las infecciones de heridas y 26 horas en los casos de ingestión, por lo que la identificación con precisión y rapidez es fundamental.^{1,2,5} Tras la ingestión de alimentos infectados en el 10-15% de los casos se desarrolla una gastroenteritis primaria limitada presentando síntomas como fiebre (94%), escalofríos (86%), náuseas (60%), dolor abdominal (44%), hipotensión (43%) y desarrollo de lesiones secundarias (69%) que suelen desarrollarse en las extremidades.² Sintomatología similar a la gastroenteritis primaria puede preceder a la forma septicémica, por lo que se recomienda precaución. La septicemia

primaria en caso de ingestión y secundaria en caso de contacto se caracteriza por bacteriemia, aparición de lesiones cutáneas secundarias tales como celulitis, ampollas y equimosis en las extremidades, obnubilación, letargo, desorientación y trombocitopenia. Esta forma constituye aproximadamente el 60% de los casos y posee una tasa de mortalidad del 50 %, presentando un pronóstico precario aquellos pacientes que desarrollan hipotensión dentro de las 12 horas posteriores al ingreso. La tercera presentación sindrómica es la infección primaria de una herida que puede evolucionar a fascitis necrotizante, afortunadamente su tasa de mortalidad es menor que la septicemia, oscilando entre el 20-30%, pero aumenta al 54% en pacientes con enfermedades hepáticas subyacentes.⁷ Diversos estudios de brotes causados por esta bacteria en distintos países indican una tasa de mortalidad elevada y muchos de estos brotes se asocian con eventos climáticos⁹, con enfermedades subyacentes, principalmente hepáticas y alcoholismo (Tabla 1).¹¹⁻¹⁵

Debido a su alta tasa de mortalidad y corto período de incubación es primordial la inmediata y correcta selección y administración de antibióticos tras los cultivos o si existe un alto índice de sospecha de infección invasiva, con antecedentes y síndrome clínico compatible. La administración temprana del tratamiento, dentro de las primeras 24 horas de la infección ayuda a reducir la tasa de mortalidad, la cual se acerca al 100% cuando se retrasa más de 72 horas en pacientes sépticos.^{6,16}

Referencia	País	Fuente	Año	Resistencia
(Shaw et al., 2014) ¹⁷	EEUU	Bahía de Chesapeake y bahías costeras de Maryland	2009	Penicilinas, combinaciones de inhibidores de B-lactamasa, aminoglucósidos, carbapenems, cefemas
(Bier et al., 2015) ¹⁸	Alemania	Costa del Mar Báltico y del Mar del Norte, estuarios de los ríos Ems y Weser	2004-2014	Aminoglucósidos
(Sudha et al., 2014) ¹⁹	India	Cochin	2010-2011	Cefemas y aminoglucósidos
(Kim et al., 2011) ²⁰	Corea	Mercados de pescado y sitios estuarinos	2009	Combinación de penicilinas e inhibidores de B-lactamasa, cefemas, carbapenems, aminoglucósidos, tetraciclina, quinolonas
(Okoh & Igbinosa, 2010) ²¹	Sudáfrica	Planta de tratamiento de aguas residuales	-	Cefemas, cefalotina

Tabla 2. Distribución geográfica de los perfiles de resistencia a antibióticos de *Vibrio vulnificus*

Como consecuencia del alto uso de antibióticos en la acuicultura, en los últimos años *V. vulnificus* ha desarrollado diferentes grados de resistencia a varios antibióticos en todo el mundo y en diversas áreas marinas (Tabla 2).¹⁷⁻²¹

La susceptibilidad *in vitro* ha demostrado que las cefalosporinas, tetraciclinas, carbapenémicos, fluoroquinolonas, sulfa-trimetoprima, piperacilina-tazobactam y aminoglucósidos de tercera generación son eficaces contra esta bacteria. Sin embargo, el Centro para el Control de Enfermedades de EEUU (CDC) recomiendan la terapia combinada de cefalosporinas de tercera generación como la ceftazidima con tetraciclinas (doxiciclina) o quinolonas (ciprofloxacino). En el caso de infecciones graves de heridas como la fascitis necrosante subyacente y la mionecrosis pueden requerir desbridamiento quirúrgico, fasciotomía o incluso amputación de una extremidad. En cuanto a la gastroenteritis primaria limitada su tratamiento debe incluir reposición de líquidos, antipiréticos, analgésicos y antieméticos.^{6,8,16}

Factores de patogenicidad

La patogenicidad de *V. vulnificus* está asociada a la presencia de determinados factores de virulencia como la hemolisina (VVH) y las metaloproteasas (VVP), las cuales desempeñan funciones que promueven la propagación y evita su eliminación por las defensas del huésped. Otros factores determinantes son las proteínas homólogas de flagelina especí-

ficas (FHP) involucradas en la unión y adhesión, así como en el desarrollo de la biopelícula, la cual es esencial para la citotoxicidad y supervivencia ambiental de la bacteria. Por otro lado, se encuentra la proteína HlyU, implicada en la activación de la transcripción de múltiples proteínas de virulencia.^{5,22}

Dentro de los genes implicados en la patogenicidad encontramos el gen *AphB*, mediador esencial de la respuesta inflamatoria y que regula genes que participan en la adquisición y metabolismo de nutrientes, ayudando al crecimiento y adaptación al entorno del huésped, como por ejemplo en la neutralización de ácidos, y por otro lado el gen *rtxA1*, que codifica la citotoxina RTX, es considerado el factor de virulencia citotóxico más fuerte de *V. vulnificus*, el cual desempeña un papel fundamental en la sepsis inducida por la bacteria.^{8,22,23}

El sistema cAMP-CRP (proteína receptora cíclica de adenosina monofosfato) juega un papel importante como regulador global en la virulencia, incluyendo los sistemas de captación de citolisina, metaloproteinasas y hierro. El nivel de hierro sérico está estrechamente relacionado con la gravedad de la infección en la sepsis. La colonización de tejidos y heridas por contacto y la colonización intestinal de peces se ve favorecido en condiciones de restricción de hierro, siendo una condición habitual en ambientes marinos. Por el contrario, en el ser humano, altos niveles de hierro sérico regulan al alza la biosíntesis de las cápsulas y fomentan el gen *rtxA1*, aumentando la toxicidad y virulencia de *V. vulnificus*, lo que

conlleva un aumento significativo de la tasa de letalidad media y carga de patógeno.²³

Sin embargo, la cápsula es el único factor de virulencia absolutamente esencial para la supervivencia y crecimiento en el suero humano. Los polisacáridos capsulares confieren resistencia tanto al complemento humano como a la fagocitosis, así como frente al ataque del ácido gástrico del huésped y desencadenan la liberación de citocinas, principalmente el factor de necrosis tumoral (TNF) e interleucina 8 y 6 (IL-8, IL-6). Por tanto, solo las células encapsuladas, que producen una colonia opaca, son virulentas, a diferencia de las que carecen del polisacárido capsular que se presentan translúcidas.² No obstante, la causa probable de muerte humana es la endotoxina o lipopolisacárido (LPS), que ocasiona una hipotensión significativa e insuficiencia orgánica generalizada.³

Influencia del cambio climático en la difusión de este patógeno

El impacto del cambio climático plantea preocupaciones sobre su efecto en el rango geográfico de *V. vulnificus* y el potencial de un mayor riesgo de exposición, lo que podría suponer un efecto negativo tanto en la salud pública como en la economía.²⁴ El aumento de la temperatura del mar debido al calentamiento atmosférico se considera el impacto más grave y generalizado de dicho cambio climático, afectando principalmente a las regiones templadas marinas y costeras.²⁵ El aumento del nivel del mar sumado al cambio de las pautas de circulación oceánica observado en los últimos años ha favorecido la llegada de aguas cálidas y la aparición de brotes de *V. vulnificus* incluso a regiones de agua fría donde previamente no se habían descrito, como Alaska y el Sur de Chile.¹⁰ Así mismo estos cambios también han afectado de forma directa a la salinidad, incrementándose el gradiente, lo que favorece a *V. vulnificus*. Por otro lado, el calentamiento global aumentará la frecuencia, intensidad y duración de las olas de calor y los veranos anormalmente calurosos,²⁶ lo que favorece tanto la proliferación como la expresión de rasgos de virulencia de la bacteria.

Se espera que con el cambio climático se intensifiquen en frecuencia y gravedad eventos como la Oscilación Austral de El Niño (ENSO), fenómeno climático cíclico en el Océano Pacífico que cursa con aumento de temperatura, disminución de la salinidad e incremento de nutrientes del mar vinculado a la expansión de cepas pandémicas y con el aumento de la incidencia de *V. vulnificus* en las regiones afectadas.^{27,28}

Esta bacteria se considera un marcador biológico del cambio climático, pues existe una correlación directa entre el número de infecciones humanas y animales y el aumento de la temperatura del agua del mar,²⁴ lo que la convierte en un patógeno de preocupación ante el calentamiento global.⁴

Medidas de prevención y control en la cadena alimentaria

Debido a la alta letalidad de la infección por *V. vulnificus*, la prevención es extremadamente importante. Las actividades preventivas se centran principalmente en el monitoreo ambiental y en la educación sanitaria. El CDC ha publicado una serie de recomendaciones y medidas preventivas, entre las que se encuentra evitar comer ostras o mariscos crudos, especialmente aquellos que han sido recolectados en agua salada o salobre tibia, evitar la exposición de heridas abiertas en dichas aguas y usar ropa protectora (guantes) al manipular mariscos crudos, así como calzado adecuado y especialmente a las personas de alto riesgo, como aquellas que sufren enfermedades hepáticas crónicas, que son particularmente más susceptibles a estas infecciones.^{7,29} También es importante, que las autoridades de salud pública difundan información al consumidor y a los sanitarios sobre los peligros de esta bacteria, sobre la que no se suele tener información¹⁶.

La contaminación por *V. vulnificus* de los alimentos está determinada por su presencia en el medio marino, por ello es fundamental realizar una vigilancia ambiental. En Europa y en España, pese a que el Reglamento (CE) N° 2073/2005 no establece criterio microbiológico específico para *V. vulnificus*, sí recomienda el establecimiento de códigos de prácticas para la aplicación de *Buenas Prácticas de Higiene*.^{30,31}

En otros países, como en Corea, donde desde 2017, el Ministerio de Seguridad Alimentaria y Farmacéutica y KCDC (Korea Centers for Disease Control and Prevention) lanzaron el *Sistema de monitoreo y predicción* mediante el seguimiento del medio marino (temperatura, salinidad) en tiempo real en 41 áreas de base, incluyendo puertos, piscifactorías y playas y estableciendo cuatro niveles (atención, precaución, advertencia y peligro).³²

El uso de antibióticos en acuicultura es controvertido ya que se ha señalado como una de las posibles causas de aparición de resistencias en bacterias ambientales.³³

El control de la temperatura desde la cosecha hasta el consumo es crítico para controlar el crecimiento de la bacteria, pues es capaz de reproducirse rápidamente en los mariscos recolectados si no se enfría inmediatamente. La congelación combinada con almacenamiento congelado y alta presión hidrostática es el tratamiento postcosecha recomendado para las ostras en los EE.UU.⁷ El organismo de USA, Food and Drug Administration (FDA),³⁴ indica que es esencial el control del tiempo y temperatura, estableciendo el límite de tiempo entre la recolección y la refrigeración, la tasa de refrigeración y los tiempos de almacenamiento refrigerado. Este mismo organismo ha aprobado varios métodos que pueden reducir o eliminar *V. vulnificus* de las ostras crudas, demostrando ser eficaces. Entre estas tecnologías se

encuentra la pasteurización a baja temperatura que reduce la presencia de este microorganismo a niveles indetectables después de 10 min a 50 °C sin alterar el sabor ni la consistencia de las ostras, la congelación rápida individual (IQF) con almacenamiento prolongado, el procesamiento a alta presión y la irradiación.^{16,35}

CONCLUSIONES

Vibrio vulnificus es un patógeno humano emergente y desconocido en muchos aspectos. Debido al impacto cada vez mayor de estas infecciones hay que destacar la necesidad de mejorar el conocimiento de su epidemiología y factores de virulencia, y una mejor vigilancia de éste. La significativa tasa de mortalidad asociada con las infecciones por *V. vulnificus* implica la necesidad de realizar programas de concienciación para los grupos de riesgo. Por lo tanto, los programas educativos deben modificarse para resaltar el riesgo asociado de estos patógenos de la exposición recreativa, así como de los productos del mar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baker-Austin, C., & Oliver, J. D. (2020). *Vibrio vulnificus*. *Trends in Microbiology*, 28(1), 81-82. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2019.08.006>
2. Oliver, J. D. (2015). The Biology of *Vibrio vulnificus*. *Microbiology Spectrum*, 3(3). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.VE-0001-2014>
3. Li, G., & Wang, M.-Y. (2020). The role of *Vibrio vulnificus* virulence factors and regulators in its infection-induced sepsis. *Folia Microbiologica*, 65(2), 265-274. <https://doi.org/10.1007/s12223-019-00763-7>
4. Hernández-Cabanyero, C., & Amaro, C. (2020). Phylogeny and life cycle of the zoonotic pathogen *Vibrio vulnificus*. *Environmental Microbiology*, 22(10), 4133-4148. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.15137>
5. Baker-Austin, C., & Oliver, J. D. (2018). *Vibrio vulnificus*: New insights into a deadly opportunistic pathogen. *Environmental Microbiology*, 20(2), 423-430. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.13955>
6. Haftel, A., & Sharman, T. (2021). *Vibrio Vulnificus*. En *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554404/>
7. Heng, S.-P., Letchumanan, V., Deng, C.-Y., Ab Mutalib, N.-S., Khan, T. M., Chuah, L.-H., Chan, K.-G., Goh, B.-H., Pusparajah, P., & Lee, L.-H. (2017). *Vibrio vulnificus*: An Environmental and Clinical Burden. *Frontiers in Microbiology*, 8, 997. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00997>
8. Leng, F., Lin, S., Wu, W., Zhang, J., Song, J., & Zhong, M. (2019). Epidemiology, pathogenetic mechanism, clinical characteristics, and treatment of *Vibrio vulnificus* infection: A case report and literature review. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 38(11), 1999-2004. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03629-5>
9. Vugia, D. J., Tabnak, F., Newton, A. E., Hernández, M., & Griffin, P. M. (2013). Impact of 2003 State Regulation on Raw Oyster-associated *Vibrio vulnificus* Illnesses and Deaths, California, USA. *Emerging Infectious Diseases*, 19(8), 1276-1280. <https://doi.org/10.3201/eid1908.121861>
10. Baker-Austin, C., Trinanés, J., González-Escalona, N., & Martínez-Urtaza, J. (2016). Non-Cholera Vibrios: The Microbial Barometer of Climate Change. *Trends in Microbiology*, 25(1), 76-84. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2016.09.008>
11. Matsumoto, K., Ohshige, K., Tomita, Y., Mitsumizo, S., Nakashima, M., Oishi, H., Ohshige, K., Fujita, N., Tomita, Y., Mitsumizo, S., Nakashima, M., & Oishi, H. (2010). Clinical features of *Vibrio vulnificus* infections in the coastal areas of the Ariake Sea, Japan. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 16(4), 272-279. <https://doi.org/10.1007/s10156-010-0050-Z>
12. Matsuoka, Y., Nakayama, Y., Yamada, T., Nakagawachi, A., Matsumoto, K., Nakamura, K., Sugiyama, K., Tanigawa, Y., Kakiuchi, Y., & Sakaguchi, Y. (2013). Accurate diagnosis and treatment of *Vibrio vulnificus* infection: A retrospective study of 12 cases. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 17(1), 7-12. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2012.07.017>
13. Lee, M.-A., Kim, J.-A., Yang, Y. J., Shin, M.-Y., Park, S.-J., & Lee, K.-H. (2014). VvpM, an extracellular metalloprotease of *Vibrio vulnificus*, induces apoptotic death of human cells. *Journal of Microbiology*, 52(12), 1036-1043. <https://doi.org/10.1007/s12275-014-4531-0>
14. Yun, N. R., Kim, D.-M., Lee, J., & Han, M. A. (2015). pH level as a marker for predicting death among patients with *Vibrio vulnificus* infection, South Korea, 2000-2011. *Emerging Infectious Diseases*, 21(2), 259-264. <https://doi.org/10.3201/eid2102.131249>
15. Chao, W.-N., Tsai, C.-F., Chang, H.-R., Chan, K.-S., Su, C.-H., Lee, Y.-T., Ueng, K.-C., Chen, C.-C., Chen, S.-C., & Lee, M.-C. (2013). Impact of timing of surgery on outcome of *Vibrio vulnificus*-related necrotizing fasciitis. *The American Journal of Surgery*, 206(1), 32-39. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2012.08.008>
16. Daniels, N. A. (2011). *Vibrio vulnificus* Oysters: Pearls and Perils. *Clinical Infectious Diseases*, 52(6), 788-792. <https://doi.org/10.1093/cid/ciq251>
17. Shaw, K. S., Goldstein, R. E. R., He, X., Jacobs, J. M., Crump, B. C., & Sapkota, A. R. (2014). Antimicrobial Susceptibility of *Vibrio vulnificus* and *Vibrio parahaemolyticus* Recovered from Recreational and Commercial Areas of Chesapeake Bay.

- peake Bay and Maryland Coastal Bays. *PLOS ONE*, 9(2), e89616. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089616>
18. Bier, N., Jäckel, C., Dieckmann, R., Brennholt, N., Böer, S. I., & Strauch, E. (2015). Virulence profiles of *Vibrio vulnificus* in German Coastal waters, a comparison of North Sea and Baltic Sea Isolates. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 12(12), 15943-15959. <https://doi.org/10.3390/ijerph121215031>
 19. Sudha, S., Mridula, C., Silvester, R., & Hatha, A. a. M. (2014). Prevalence and antibiotic resistance of pathogenic Vibrios in shellfishes from Cochin market. *IJMS Vol.43(5) [May 2014]*. <http://nopr.niscair.res.in/handle/123456789/28767>
 20. Kim, H. U., Kim, S. Y., Jeong, H., Kim, T. Y., Kim, J. J., Choy, H. E., Yi, K. Y., Rhee, J. H., & Lee, S. Y. (2011). Integrative genome-scale metabolic analysis of *Vibrio vulnificus* for drug targeting and discovery. *Molecular Systems Biology*, 7(1), 460. <https://doi.org/10.1038/msb.2010.115>
 21. Okoh, A. I., & Igbinosa, E. O. (2010). Antibiotic susceptibility profiles of some *Vibrio* strains isolated from wastewater final effluents in a rural community of the Eastern Cape Province of South Africa. *BMC Microbiology*, 10(1), 143. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-10-143>
 22. Elgaml, A., & Miyoshi, S.-I. (2017). Regulation systems of protease and hemolysin production in *Vibrio vulnificus*. *Microbiology and Immunology*, 61(1), 1-11. <https://doi.org/10.1111/1348-0421.12465>
 23. Liu, M., & Crosa, J. H. (2012). The regulator HlyU, the repeat-in-toxin gene rtxA1, and their roles in the pathogenesis of *Vibrio vulnificus* infections. *MicrobiologyOpen*, 1(4), 502-513. <https://doi.org/10.1002/mbo3.48>
 24. Deeb, R., Tufford, D., Scott, G. I., Moore, J. G., & Dow, K. (2018). Impact of Climate Change on *Vibrio vulnificus* Abundance and Exposure Risk. *Estuaries and coasts: journal of the Estuarine Research Federation*, 41(8), 2289-2303. <https://doi.org/10.1007/s12237-018-0424-5>
 25. Semenza Jan C., Trinanés Joaquín, Lohr Wolfgang, Sudre Bertrand, Löfdahl Margareta, Martínez-Urtaza Jaime, Nichols Gordon L., & Rocklöv Joacim. (2017). Environmental suitability of *Vibrio* Infections in a warming climate: an early warning system. *Environmental Health Perspectives*, 125(10), 107004. <https://doi.org/10.1289/EHP2198>
 26. Ebi Kristie L., Ogden Nicholas H., Semenza Jan C., & Woodward Alistair. (2017). Detecting and Attributing Health Burdens to Climate Change. *Environmental Health Perspectives*, 125(8), 085004. <https://doi.org/10.1289/EHP1509>
 27. Galanis, E., Otterstatter, M., & Taylor, M. (2020). Measuring the impact of sea surface temperature on the human incidence of *Vibrio* sp. Infection in British Columbia, Canada, 1992–2017. *Environmental Health*, 19(1), 58. <https://doi.org/10.1186/s12940-020-00605-x>
 28. Logar-Henderson, C., Ling, R., Tuite, A. R., & Fisman, D. N. (2019). Effects of large-scale oceanic phenomena on non-cholera vibriosis incidence in the United States: Implications for climate change. *Epidemiology & Infection*, 147. <https://doi.org/10.1017/S0950268819001316>
 29. Center for Control Infectious and Diseases. *Consejos para la prevención | Vibrio Illness (Vibriosis) | CDC*. (2019, marzo 15). <https://www.cdc.gov/vibrio/es/prevention.html>
 30. *BOE.es-DOUE-L-2005-82539. Reglamento (CE) nº 2073/2005 de la Comisión, de 15 de noviembre de 2005, relativo a los criterios microbiológicos aplicables a los productos alimenticios.* (s. f.). <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=DOUE-L-2005-82539>
 31. Ferri, E. F. R., Navarro, A. B. i, Sáez, A. C., Rodríguez, L. D., & Carballeira, A. O. (2010). Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre los criterios microbiológicos para las especies patógenas del género *Vibrio* aplicables, como medidas adicionales de control en los puntos de inspección fronterizos, a productos pesqueros importados. *Revista del Comité Científico de la AESAN*, 12, 9-35.
 32. Kang, S.-J., Jung, S.-I., & Peck, K. R. (2020). Historical and Clinical Perspective of *Vibrio vulnificus* Infections in Korea. *Infection & Chemotherapy*, 52(2), 245-251. <https://doi.org/10.3947/ic.2020.52.2.245>
 33. Yen, N. T. P., Nhung, N. T., Van, N. T. B., Cuong, N. V., Tien Chau, L. T., Trinh, H. N., Tuat, C. V., Tu, N. D., Phu Huong Lan, N., Campbell, J., Thwaites, G., Baker, S., & Carrique-Mas, J. (2020). Antimicrobial residues, non-typhoidal *Salmonella*, *Vibrio* spp. and associated microbiological hazards in retail shrimps purchased in Ho Chi Minh city (Vietnam). *Food Control*, 107, 106756. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2019.106756>
 34. U.S. Food and Drug Administration (FDA) (2020). *Vibrio vulnificus* Materiales de Educación para la Salud. FDA. <https://www.fda.gov/food/health-educators/vibrio-vulnificus-materiales-de-educacion-para-la-salud>
 35. U.S. Food and Drug Administration (FDA) (2021). Fish and fishery products hazards and controls. <https://www.fda.gov/food/seafood-guidance-documents-regulatory-information/fish-and-fishery-products-hazards-and-controls>