

¿FUE EL HUEVO O LA GALLINA?

Dres. Carla Voto, Gustavo Pereira (Editores)

CASO CLINICO

*Dr. Luis Urrutia**

Bienvenidos. Comenzamos con la actividad habitual de los jueves. En esta oportunidad, la Dra. Carla Voto, Jefa de Residentes del Servicio de Infectología, presenta un paciente atendido por varias especialidades, que harán sus respectivos aportes en diferentes instancias del desarrollo del caso. La dinámica es la de siempre, recordando la posibilidad para votar a través de la aplicación del hospital para celulares.

*Dra. Carla Voto***

En primer lugar, les comento que la presentación de hoy se realizó en forma conjunta con el Servicio de Cirugía General. Se trata de una lactante de 16 meses de edad, oriunda de la ciudad bonaerense de Junín, cuyos padres consultan a la guardia de su hospital zonal por fiebre de cuatro días de evolución, deposiciones desligadas y mala actitud alimentaria que se sumó en las últimas 24 horas. No había presentado vómitos como así tampoco sangre en las deposiciones.

De los antecedentes personales, podemos contar que fue una RNTPAEG de un embarazo controlado y nacida por parto normal. Las serologías maternas

del tercer trimestre fueron negativas. Tenía el esquema de vacunación incompleto, faltando las que correspondían al año. Buen desarrollo ponderoestatural a través de los datos antropométricos consignados en la libreta de salud.

De los antecedentes familiares, su padre tenía 36 años, y su madre, 5 años menor que él, tenía esferocitosis hereditaria; una hermana de 5 años era sana.

En el hospital de Junín los signos vitales al ingreso eran: FC 160 por minuto, TA 95/50 mm Hg en brazo derecho, FR 44 por minuto, temperatura axilar 36,9 °C. Al examen físico, la paciente estaba pálida, con enoftalmos, mucosas secas, sin signo del pliegue, taquicárdica, normotensa y taquipneica. Buena entrada de aire bilateral, sin signos de obstrucción bronquial ni ruidos agregados. La auscultación cardíaca era normal, con pulsos periféricos presentes, simétricos y con relleno capilar distal menor de 3 segundos; abdomen distendido, blando, depresible, doloroso a la palpación y con ruidos hidroaéreos aumentados. Los genitales externos estaban acorde al género y la edad. En la región subescapular derecha se observaba una tumoración eritematoviolácea, de consistencia blanda. El examen neurológico no presentaba signos de foco ni meníngeos.

Dr. Urrutia:

¿Hasta el momento han surgido dudas de la historia clínica? ¿Quiere alguno hacer un comentario?

* Coordinador General de Guardia.

** Jefa de Residentes. Servicio de Epidemiología e Infectología. Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

Dr. Pablo Barbosa*

¿Qué otros antecedentes infectológicos tenía la paciente? ¿Estuvo internada en alguna oportunidad? ¿Cuál fue el motivo de consulta a la guardia? ¿Cuándo apareció la tumoración subescapular?

Dra. Voto:

La paciente no tenía ningún antecedente personal significativo. Nunca estuvo internada. En Junín, los padres venían consultando por el cuadro gastrointestinal a diferentes colegas. La tumoración es constatada ese día en el hospital.

Dr. Barbosa:

Es decir, primero apareció la diarrea aguda y luego se constató esta lesión durante el examen físico.

Dr. Urrutia:

¿Qué piensa usted doctor Silvestre?

Dr. Eduardo Silvestre**

No cabe duda de que está deshidratada por el enoftalmos, las mucosas secas, la taquicardia sin fiebre e incluso la taquipnea, pensando en la presencia de una acidosis metabólica. ¿Cómo estaba la diuresis? ¿Estaba oligúrica?

Dra. Voto:

No estaba referido ni registrado el ritmo diurético

de la paciente en la historia clínica. ¿Qué indicaciones plantearían entonces?

Dr. Marcelo Andrade*

Es una paciente para hidratar en principio por vía oral en la guardia mientras estudiamos la tumoración de su espalda, motivo que probablemente determinará su internación e incluso su derivación a un centro de mayor complejidad.

Dr. Barbosa:

Si recordamos las contraindicaciones de rehidratación oral, la única que podría considerarse es la sospecha de un abdomen agudo en este caso y con los datos aportados hasta el momento. Ciertamente no estaba gravemente deshidratada, en shock hipovolémico, con alteración de la conciencia o convulsiones. La presencia de ruidos hidroaéreos descartaría un íleo paralítico. Y las pérdidas por materia fecal no estaban referidas como intensas.

Dra. Voto:

Resulta muy orientador lo planteado por los doctores Silvestre, Andrade y Barbosa. Desde lo infectológico, nosotros jerarquizamos la lesión en el dorso. Recordando la clasificación de las infecciones de piel y partes blandas (Figura 1), debemos tener en mente dos grupos:

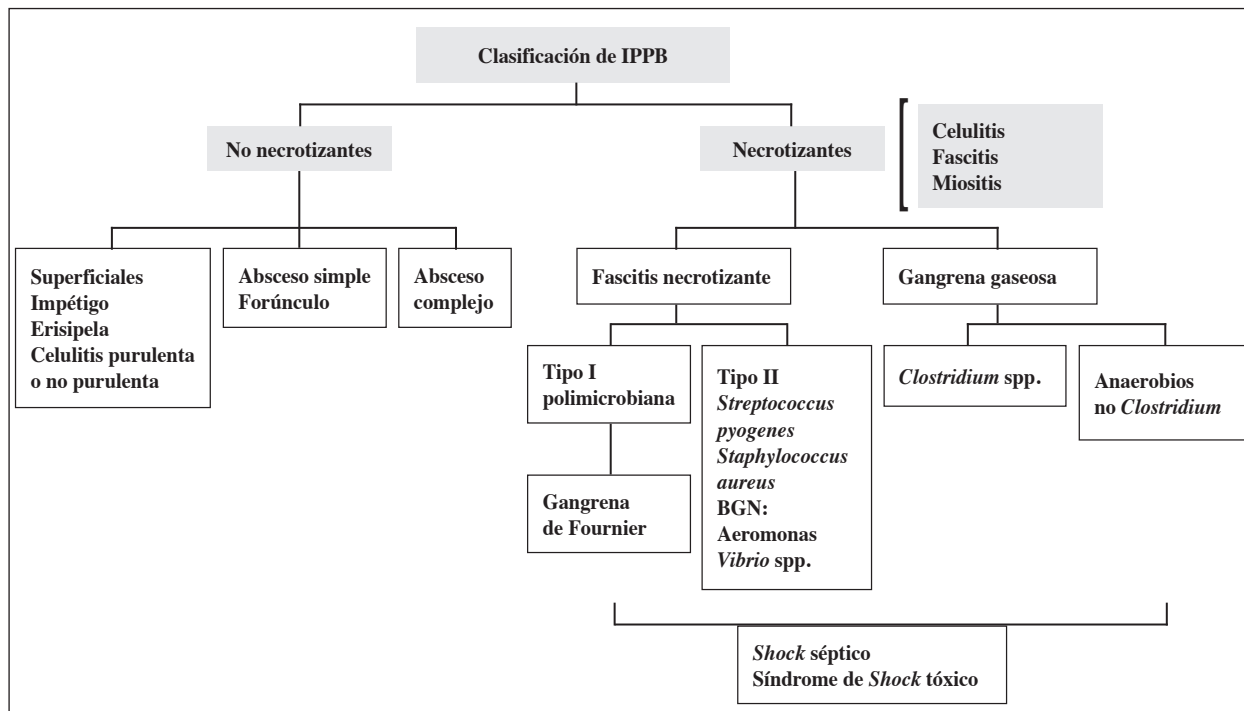


Figura 1: Clasificación de infecciones de piel y partes blandas (IPPB).

* Médico Pediatra del Servicio de Mediano Riesgo.

** Coordinador del Área de Atención Espontánea. Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

* Jefe de Clínica. Oficina de Comunicación a Distancia. Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

En el primero tenemos las infecciones no necrotizantes, que van a ser superficiales como el impétigo, la erisipela, un forúnculo o incluso un absceso. Estos últimos pueden ser simples, si su diámetro es inferior a 5 cm, o complejos cuando su tamaño es mayor. Dos microorganismos son los responsables de la mayoría de estos procesos: *Streptococcus pyogenes* y *Staphylococcus aureus* de la comunidad, que en los últimos años ha adquirido la metililino resistencia.

En el segundo grupo se encuentran las infecciones necrotizantes, que pueden clasificarse algunas por localización y otras por extensión-profundidad del compromiso. Si la dermis y el tejido celular subcutáneo están alteradas hablaremos de celulitis, fascitis en caso de compromiso de la fascia superficial, y miositis cuando es el músculo. Sin embargo, es fundamental en este grupo considerar dos entidades: la fascitis necrotizante y la gangrena gaseosa. La primera es la más frecuente, y dentro de ella la de tipo I con el 75% de los casos, con flora poli-microbiana y cuando afecta los genitales externos y se localiza en el periné se denomina gangrena de Fournier. La fascitis necrotizante tipo II, con el 25% de los casos, con *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Aeromonas* spp. y *Vibrio* spp. como sus agentes causales, presentándose en pacientes con factores de riesgo, como el contacto con agua de mar. La gangrena gaseosa es un cuadro gravísimo, de origen espontáneo o traumático, rápidamente progresiva hasta el *shock* séptico, producida por gérmenes anaerobios de géneros *Clostridium* y no *Clostridium*.

Por último, el síndrome del *shock* tóxico es una entidad nosológica asociada a la producción de exotoxinas que funcionan como superantígenos que desencadenan una cascada inflamatoria masiva que lleva a la disfunción multiorgánica del paciente. *Streptococcus pyogenes* y *Staphylococcus aureus* son los microorganismos involucrados (Stevens D, 2014).

¿Qué exámenes complementarios solicitarían llegados a este momento y después de todas estas consideraciones?

Dr. Barbosa:

En función de lo dicho, pediría hemograma completo, ionograma sérico con cloremia, EAB, uremia y densidad urinaria; por la distensión abdominal con dolor a la palpación sumaría una radiografía de abdomen frente en posición vertical; y por la tumorción agregaría PCR, coagulograma, ecografía de la lesión y radiografía de tórax.

*Dr. David Bes**

También incluiría dos hemocultivos de sangre

periférica y obtener una muestra para cultivar la lesión introduciendo la aguja por piel sana.

*Dr. Horacio Questa**

Para completar la evaluación de la paciente, sumaría a los exámenes complementarios pedidos una ecografía abdominal.

Dra. Voto:

Los exámenes complementarios muestran: hemoglobina 9,5 g/dl, leucocitos 3.500 por mm³: NS 40%, E 2%, L 50%, M 9%, plaquetas 32.000 por mm³, tasa de protrombina 72%, APTT 41 seg, PCR 192 mg/l, Na⁺ 137 mEq/l, K⁺ 3,6 mEq/l, Cl⁻ 93 mEq/l., EAB capilar arterializado: pH 7,37, pCO₂ 32, Bi 18 mEq/l, EB -6. Uremia 15 mg/dl, creatinemia 0,28 mg/dl, glucemia 98 mg/dl, bilirrubinemia total 0,85 mg/dl, bilirrubinemia directa 0,67 mg/dl, TGO 47 UI/l, TGP 25 UI/l, FAL 221 UI/l y albuminemia 2,6 g/dl.

En la radiografía de tórax se observaba una imagen radiolúcida entre el 4° y el 7° arcos costales derechos. La radiografía de abdomen mostraba niveles hidroaéreos con escaso aire distal. Mínimo líquido libre entre las asas intestinales y una imagen en escarapela en la fosa iliaca izquierda fueron los hallazgos en la ecografía abdominal.

Los cultivos planteados por el doctor Bes fueron tomados.

En el transcurso de horas, la paciente empeoró su estado general con taquicardia, hipotensión arterial, pulsos periféricos débiles y relleno capilar enlentecido.

Dr. Silvestre:

Parecería que la paciente entró en *shock* y probablemente haya sido de origen séptico, aunque no debe omitirse un componente hipovolémico asociado a la deshidratación clínica que presentaba.

Dr. Urrutia:

Es muy difícil relatar los acontecimientos tal cual fueron y cómo fueron los momentos en los que se tomaron las decisiones. Estamos interpretando datos volcados en una historia clínica vividos y escritos por otra persona. También es muy cierto que los cuadros clínicos son dinámicos y pueden cambiar, a veces muy rápidamente. A todos nos ha pasado con algún paciente.

Dra. Voto:

¿Qué estrategias diagnósticas y cuál tratamiento antibiótico empírico instrumentarían?

1- Realización de tomografía computada cervical y de tórax, con y sin contraste. Iniciar tratamiento con meropenem y vancomicina.

* Médico Asistente de Cuidados Intermedios y Moderados. Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

* Jefe de Clínica. Servicio de Cirugía General. Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

- 2- Realización de resonancia magnética sin y con gadolinio. Iniciar tratamiento con ceftriaxona, vancomicina y clindamicina.
- 3- Exploración quirúrgica inmediata. Iniciar tratamiento con piperacilina-tazobactama, vancomicina y clindamicina.
- 4- Conducta expectante hasta lograr la estabilidad hemodinámica del paciente. Iniciar tratamiento con ceftriaxona, vancomicina, penicilina y clindamicina.

Dr. Urrutia:

Hechas las aclaraciones que correspondían, pueden votar.

Dra. Voto:

Las primeras dos opciones quedan descartadas frente a la sospecha de una lesión necrotizante de piel y partes blandas y con una evolución rápidamente progresiva. En consecuencia, debemos actuar con celeridad y para el servicio la respuesta correcta es la tercera. Los pacientes con estos cuadros clínicos necesitan de conductas agresivas que remuevan el foco necrótico para contribuir a alcanzar la estabilidad hemodinámica. En relación a la cobertura antibiótica, debe ser de amplio espectro. No está justificada la penicilina en forma empírica, como sí lo está la clindamicina por su efecto antitoxina.

Volviendo a la paciente, ingresó en terapia intensiva con asistencia respiratoria mecánica, inotrópicos, transfusión de hemoderivados e insulina para un correcto manejo de la glucemia. El tratamiento antibiótico inicial incluyó ceftriaxona, vancomicina y clindamicina. En el transcurso de horas se hizo la tomografía computada. Mostraba una extensa lesión hipodensa, que comprometía los planos subcutáneo y muscular, entre las alturas vertebrales C1 y D7. En el mismo día fue llevada a quirófano para el desbridamiento quirúrgico inicial de la lesión, y se encontró el compromiso objetivado en la imagen a ambos lados de la línea media.

Desarrolló *Clostridium septicum* en los dos hemocultivos periféricos y en el cultivo de la lesión obtenido a través de piel sana.

En este punto me gustaría destacar lo difícil que puede resultar a veces diferenciar desde la clínica una lesión necrotizante de una que no lo es. Una lesión que evoluciona rápidamente debe ser manejada como necrotizante hasta que se demuestre lo contrario. El dolor desproporcionado es una de las manifestaciones clínicas más frecuentes, y los signos más tardíos son las transformaciones equimóticas, las bullas o la crepitación, presentes sobre todo en aquellas producidas por anaerobios. En las guías de práctica clínica, las imágenes son útiles para documentar la presencia de gas y colecciones, y en este caso, la resonancia magnética es el más recomendado, con una sensibilidad del 100%. Este

estudio tiende a sobrestimar el compromiso de las fascias. También es importante aclarar que no hay estudios comparativos que determinen claramente la superioridad de este estudio. El rendimiento de los hemocultivos en estas infecciones es de apenas un 33%. Sin embargo, la regla de oro es la exploración quirúrgica precoz para obtener material para tinción de Gram, cultivo y estudio histopatológico, como así también hacer un amplio desbridamiento quirúrgico.

Resumiendo:

- Sospecha diagnóstica temprana
- Desbridamiento quirúrgico amplio
- Tratamiento antibiótico empírico parenteral

*Dra. María Teresa Rosanova**

Generalmente son pacientes con compromiso del estado general, con impacto sistémico, que requieren ser asistidos en unidades de cuidado intensivo. Con respecto a la cobertura antibiótica, la indicación terapéutica estaría orientada a brindar cobertura frente a *Staphylococcus aureus* metilino resistente de la comunidad, otro orientado a los microorganismos gram negativos y anaerobios, y un agente que tenga actividad antitoxina ya que las exotoxinas producidas por ciertos microorganismos pueden producir el síndrome del shock tóxico. En concreto, el tratamiento antibiótico empírico estaría constituido por vancomicina para el primer punto, para los segundos, piperacilina-tazobactam, meropenem o ceftriaxona más metronidazol y clindamicina para el tercero.

*Dr. Santiago Laborde***

El desbridamiento quirúrgico es uno de los aspectos más importantes en la atención de pacientes con lesiones necrotizantes de piel y partes blandas. En general requieren evaluaciones periódicas en quirófano cada 24 a 48 horas.

Dra. Voto:

Clostridium septicum coloniza el intestino del 2,8% de los sujetos sanos. La fisiopatología de las infecciones espontáneas por esta bacteria, es decir las que no son secundarias a traumatismos, puede ser explicada por la diseminación hematogena a partir de la translocación digestiva. Representan solamente el 10% de los casos, con un corto período de incubación entre 6 a 48 horas. Las formas clínicas más frecuentes son la enterocolitis neutropénica, la bacteriemia y la mionecrosis, con un 15% de los pacientes con documentación microbiológica presente en los hemocultivos.

Smith describió tres grupos de condiciones pre-disponentes en 47 pacientes pediátricos con infecciones por *Clostridium septicum*:

* Jefa de Clínica. Servicio de Epidemiología e Infectología.

** Cirujano. Servicio de Cirugía Plástica.
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

- Pacientes con isquemia intestinal (ej.: invaginación intestinal, síndrome urémico-hemolítico).
- Pacientes con disfunción de los neutrófilos (ej.: neutropenia congénita, neutropenia cíclica, enfermedades oncohematológicas).
- Pacientes con antecedente de traumatismo.

Este último grupo fue el que tuvo mayor sobrevida con respecto a los dos anteriores. El compromiso gastrointestinal fue la localización más frecuente y con mayor mortalidad. También, aquellos pacientes sometidos a cirugía adecuada tuvieron mayor sobrevida en relación a los que no tuvieron una buena estrategia quirúrgica: 84% versus 12%.

De acuerdo a lo comunicado por la Dra. Sarkis, en el Hospital Garrahan 5 pacientes menores de 18 años tuvieron infecciones por *Clostridium septicum* entre 2001 y 2014. Todos tuvieron alguna enfermedad de base: linfoma no Hodgkin, LMA, osteosarcoma, neutropenia cíclica y síndrome urémico-hemolítico. La localización fue gastrointestinal en 4 y mionecrosis en 1; en 1 paciente estuvo comprometida la pared abdominal y, en otro, los miembros inferiores. Fiebre, dolor abdominal y diarrea fueron las manifestaciones clínicas más frecuentes; en 3 pacientes el desarrollo de un shock séptico requirió cuidados intensivos. Todos recibieron tratamiento antibiótico y en 2 fueron necesarios procedimientos quirúrgicos: resección intestinal y amputación. La mortalidad fue del 20%.

*Dra. Claudia Sarkis**

De este trabajo es para resaltar que todos los pacientes tuvieron un factor de riesgo. En los adultos, estas infecciones guardan relación con el cáncer de colon, mientras que en pediatría, con los factores de riesgo antes señalados. En el hospital, estos niños son atendidos en forma interdisciplinaria por clínicos, infectólogos y cirujanos, ya que constituye una verdadera urgencia infectológica. Y aprovecho para insistir en que la toma de la muestra debe ser hecha sobre los bordes vitales de la lesión y no sobre los tejidos necróticos, para evitar el error diagnóstico.

Me gustaría ceder la palabra a la doctora Mirta Litterio del Servicio de Microbiología del hospital.

*Dra. Mirta Litterio***

En primer lugar me gustaría felicitar a los bioquímicos de Junín. No es la primera vez que hacen diagnósticos muy certeros, como uno de los tres *Bacteroides fragilis* más resistentes aislados en la Argentina.

Por otro lado, afortunadamente en el hospital contamos con botellas de hemocultivos para anaerobios y disponemos de un sector del laboratorio destinado a su cultivo.

* Pediatra Infectóloga Asistente. Servicio de Epidemiología e Infectología.

** Sector Anaerobios. Laboratorio de Microbiología. Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

Existe controversia en la literatura médica sobre la bacteriemia por anaerobios. Algunos autores detectaron en la últimas décadas un aumento de su incidencia, y otros, una franca disminución, e incluso se ha propuesto no hacer en forma habitual hemocultivos para anaerobios. Sin embargo, es necesario recalcar que la botella de siembra para anaerobios permite recuperar además de anaerobios estrictos, otros microorganismos anaerobios facultativos y microaerófilos, enterobacterias e incluso *Staphylococcus aureus* que, en ocasiones, se detecta de forma más precoz o incluso exclusivamente en la botella de anaerobios.

Es importantísimo recuperar el microorganismo causal porque se puede orientar el tratamiento antibiótico empírico inicial según la sensibilidad mostrada en los antibiogramas. En el hospital disponemos de tiras de papel cargadas con concentraciones crecientes del antibiótico; la bacteria crece cuando la concentración del mismo es baja y detiene su desarrollo en determinada cantidad, que es informada en microgramos/ml como la concentración inhibitoria mínima (CIM). Todo esto es especialmente cierto frente a patologías severas y frente a determinadas bacterias anaerobias. *Clostridium septicum* es un muy buen ejemplo de ello. Es muy interesante para nosotros porque es bacilo gram positivo muy móvil, que camina la placa creciendo de una punta a la otra. Hace parecer que no tiene desarrollo, situación que cambia radicalmente cuando se observa bajo el microscopio con la tinción de Gram.

Dra. Voto:

En Junín la paciente evolucionó favorablemente, se rotó el esquema antibiótico a penicilina y clindamicina. Necesitó 8 desbridamientos quirúrgicos hasta que fue derivada a la unidad de cuidados intensivos de quemados del hospital (UCI 65).

Dr. Laborde:

La paciente ingresó a la unidad y continuó con *toilettes* quirúrgicas (Figura 2). Era una herida compleja por la exposición de hueso, tendones y músculos, como así por la necesidad de controlar una presunta infección.



Figura 2: Dorso de la paciente al ingreso al Hospital Garrahan.

Quirúrgicamente, nos planteamos tres objetivos:

- 1- Eliminar tejidos desvitalizados lo más rápidamente posible porque estaban infectadas o estaban próximas a alcanzar esta condición.
- 2- Acondicionar la herida reduciendo la hipoxia tisular secundaria al edema local y la liberación de factores promotores de la inflamación.
- 3- Brindar cobertura definitiva. Era un enorme desafío porque no se podía injertar sobre hueso y desarrollamos una estrategia novedosa que resultó efectiva.

Por estas razones, la paciente comenzó con piperacilina-tazobactama y clindamicina después de tomar hemocultivos y cultivos de la lesión. Y también necesitó la colocación de un sistema de cierre asistido por vacío sobre la herida (VAC, del inglés: *vacuum assisted closure*), logrando reducir el edema, controlar la inflamación y promoviendo la proliferación celular para la formación de nuevos vasos y tejido de granulación por tracción desde los mismos bordes de la herida (Figura 3).

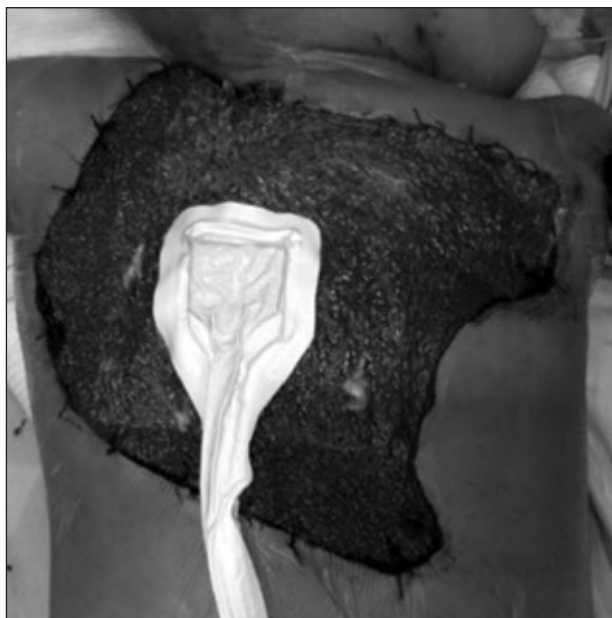


Figura 3: Sistema VAC implementado en el dorso de la paciente.

Aproximadamente la herida demoró tres semanas en delimitar tejidos vitales de necróticos una vez controlada la infección, y apareció un tejido de granulación rojizo (Figura 4).

Al mejorar las condiciones de la herida, se planteó realizar el cierre directo mediante distintos colgajos (Figura 5). El área final que necesitó ser injertada fue muy pequeña (Figura 6).

Dra. Voto:

Retomando la historia clínica, durante la permanencia en la unidad de quemados, la paciente presentó fiebre, intolerancia oral, débito bilioso por



Figura 4: Tejido de granulación en dorso de la paciente.

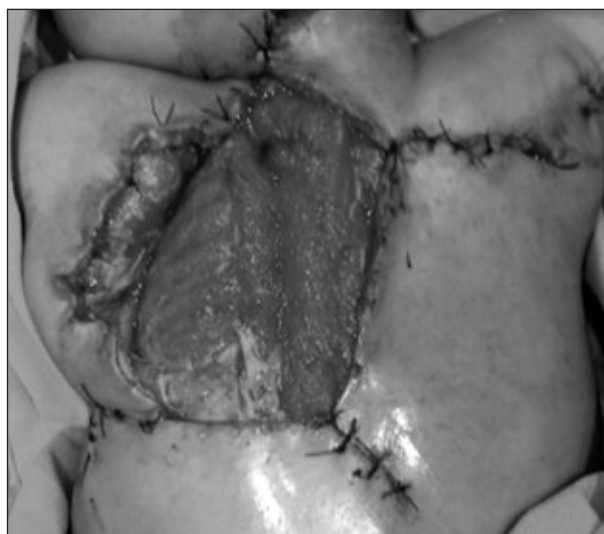


Figura 5: Herida lista para ser injertada.



Figura 6: Herida injertada.

sonda nasogástrica, abdomen con notable mayor distensión, tenso y sin ruidos hidroaéreos.

¿Qué diagnósticos presuntivos pueden plantearse en este momento?

- 1- Peritonitis secundaria a perforación intestinal.
- 2- Colecciones abdominales.
- 3- Íleo mecánico o funcional.
- 4- Otras.

¿Qué exámenes complementarios solicitarían?

Dr. Barbosa:

Cualquiera de los diagnósticos enunciados era posible en esta paciente, transitando desde una perforación intestinal hasta la organización del líquido libre documentado en colecciones, pudiendo generar un íleo funcional.

En principio solicitaría una radiografía de abdomen frente en posición vertical, otra incidencia tangencial con la paciente en decúbito dorsal, además de repetir la ecografía abdominal.

*Dr. Jorge Sasbon**

Agregaría a lo pedido, hemograma, medio interno completo y tomaría un par de hemocultivos.

Dra. Voto:

Los exámenes complementarios planteados por el doctor Sasbon mostraban: hemoglobina 11 g/dl, leucocitos 15.000 por mm³: NS 67%, E 2%, L 21%, M 10%, plaquetas 436.000 por mm³, Na⁺ 132 mEq/l, K⁺ 3,5 mEq/l, uremia 21 mg/dl, creatinemia 0,6 mg/dl, EAB nueva muestra, calcemia 8,8 mg/dl, fosfatemia 4,3 mg/dl, magnesemia 1,9 mg/dl.

En la ecografía abdominal se observaba líquido libre con tabiques y ecos en su interior en fondo de saco de Douglas, gotera parieto-cólica izquierda, espacios subfrénico derecho y subhepático y región centro abdominal.

Dr. Urrutia:

¿Quién se anima a describir esta radiografía? Ver Figura 7.

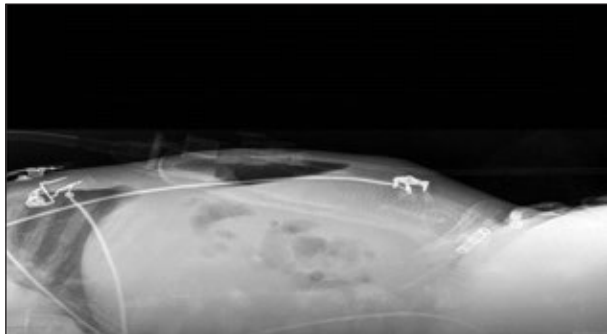


Figura 7: Rx abdomen tangencial.

Dr. Jorge Sasbon:

Claramente se observa la presencia de un pequeño neumoperitoneo que está señalando la perforación de una víscera hueca.

Dra. Voto:

¿Qué conducta tomarían con la paciente?

- 1- Realizar tomografía de abdomen sin y con contraste; mantener el mismo esquema antibiótico parenteral.
- 2- Interconsulta con servicio de gastroenterología para endoscopia alta con envío de material para anatomía patológica y cultivo.
- 3- Explorar quirúrgicamente el abdomen; rotar a meropenem.
- 4- Interconsulta con el servicio de intervencionismo para drenar las colecciones abdominales; mantener el mismo esquema antibiótico.

Dr. Urrutia:

Nuevamente pueden votar a través de la aplicación por favor.

Dr. Laborde:

Coincidiendo con el auditorio, el equipó de la UCI 65 también optó por la tercera opción.

Dr. Questa:

Resulta muy difícil evaluar el abdomen de un paciente que transitaba por un proceso infeccioso de esta magnitud. Sin embargo, toda discusión se termina con la radiografía que tan bien describiera el doctor Sasbon, haciendo muy clara la indicación quirúrgica. La única utilidad que tiene una radiografía tangencial de abdomen es la búsqueda de neumoperitoneo.

A través de una laparotomía mediana supra e infraumbilical ingresamos a la cavidad peritoneal, que tenía abundante material entérico libre y múltiples adherencias intestinales, poniendo en evidencia el tiempo transcurrido de desarrollo de este proceso. La paciente tenía tres perforaciones en total, dos en el intestino delgado, a 15 cm y 90 cm del ángulo de Treitz, y otra a nivel del ciego. Es harto infrecuente que un paciente de esta edad haga una perforación intestinal sin tener una causa traumática. Y también es raro que un proceso infeccioso impacte en el intestino de esta forma, generalmente resulta a la inversa. Solamente lo observamos en neonatos con enterocolitis necrotizante. ¿Qué hicimos con cada una de las perforaciones intestinales? Tratamos de ser lo más económicos posible durante la cirugía. De distal a proximal, suturamos la lesión cecal, resecamos la perforación ileal con anastomosis término-terminal, y por último hicimos una yeyunostomía alta en caño de escopeta con la primera lesión, dejando protegido al intestino distal. No realizamos una anastomosis término-terminal en la perforación yeyunal por la gran cantidad de

* Ex Coordinador General del Área de Cuidados Intensivos. Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

materia fecal en la cavidad peritoneal y la sospecha de una inmunodeficiencia aún no diagnosticada. El divertículo de Meckel no mostraba alteraciones. Y completamos el procedimiento con lavado profuso de la cavidad y apendicectomía.

Dr. Bes:

El problema de una yeyunostomía tan alta es la nutrición del paciente. Suelen tener pérdidas enterales muy elevadas que comprometen el cumplimiento de la meta calórica calculada y obligan a monitorear el medio interno con frecuencia.

Dr. Questa:

Es muy cierta esa afirmación y queríamos reconstruir el tránsito intestinal precozmente después de diagnosticar la enfermedad de base.

La doctora María Centeno nos va a mostrar los hallazgos en la anatomía patológica del material enviado de la cirugía.

*Dra. María Centeno**

En el servicio recibimos tres muestras identificadas como apéndice cecal, íleon y anastomosis. El primer material era normal. El segundo correspondía a 13 cm de intestino delgado con una perforación. Microscópicamente, con HyE era evidente un proceso inflamatorio agudo necrotizante y granulomatoso asociado a perforación pero con los márgenes de resección viables. Con técnica de PAS fueron observadas estructuras fúngicas filamentosas anchas no tabicadas en la luz intestinal, dispersas en las paredes necróticas e invadiendo los mismos vasos (Figura 8), que eran compatibles con mucormicosis. Por último, en la anastomosis se observaba un proceso inflamatorio agudo necrotizante y granulomatoso, con los márgenes de resección comprometidos y presencia de hifas micóticas también.

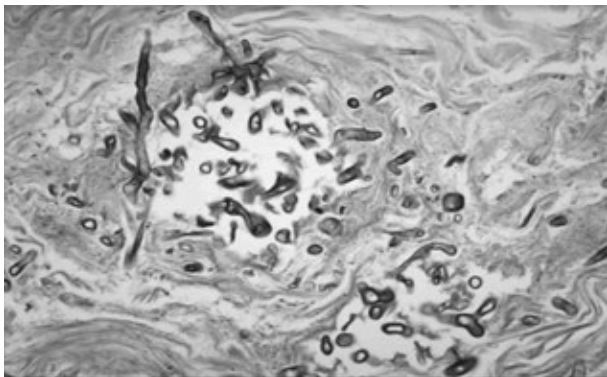


Figura 8: Estructuras filamentosas anchas en luz y pared vascular en intestino (técnica de PAS).

*Dra. Susana Carnovale**

En el laboratorio, nosotros no tuvimos tejido sino líquido peritoneal, en el que nada observamos. Si existe una fuerte sospecha del origen infeccioso del cuadro, necesitamos un trozo del tejido en solución fisiológica y no en formol. En media hora podemos hacer un análisis en fresco del material y dar un informe inicial. A partir del cultivo podemos dar el diagnóstico de certeza, identificando al hongo por sus características morfológicas y reproductivas.

Histológicamente, la invasión vascular es una característica típica de este grupo de hongos. Bajo el microscopio se observan largas hifas irregulares, no tabicadas, con numerosos núcleos, conocidas como hifas cenocíticas, y ángulos de bifurcación a 90°. En las placas de cultivo, desarrollan rápidamente colonias algodonosas a temperaturas entre 24 y 37 °C.

Dra. Voto:

La mucormicosis es una infección micótica oportunista infrecuente pero agresiva causada por los hongos filamentosos ubicuos del orden Mucorales de la clase de Zygomycetes (Lewis R, 2013). Tiene tropismo por los vasos sanguíneos de pequeño calibre, a los que invade produciendo trombosis y necrosis del tejido. Se ha convertido en la tercera micosis invasiva más común en orden de importancia después de la candidiasis y la aspergilosis en pacientes con trasplante de médula ósea. Y también sigue siendo una amenaza en pacientes con diabetes mellitus en el mundo occidental (Petrikos G, 2012). Puede darse en forma espontánea o en brotes intrahospitalarios. Su mortalidad ronda el 85% y apenas el 25% de los pacientes tienen diagnóstico pre-mortem.

Se trata de un hongo ambiental formador de esporas que pueden contaminar diferentes alimentos, como el pan, la leche fermentada y bebidas alcohólicas derivadas del maíz. También se ha descrito la contaminación de hierbas usadas en homeopatía. Los brotes intrahospitalarios han sido asociados al uso de bajalenguas, cintas adhesivas y gasas.

Zaoutis et al. (Zaoutis T, 2007) comunicaron el compromiso gastrointestinal después del cutáneo en 157 casos neonatales y pediátricos, contrastando con el 5% de prevalencia de esta presentación entre los adultos.

Otros autores, (Dioverti M, 2015) encontraron 31 pacientes inmunocomprometidos con mucormicosis gastrointestinal internados entre 1991 y 2013. La mitad de ellos había recibido un trasplante de órgano sólido, mientras que el resto tenía una neoplasia

* Médica Asistente del Servicio de Anatomía Patológica. Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

* Sector Micosis Profundas. Laboratorio Microbiología. Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

hematológica subyacente. El dolor abdominal fue el síntoma inicial más común, seguido de hemorragia digestiva y fiebre. La enfermedad gástrica fue más frecuente en los trasplantados, mientras que aquellos con malignidad hematológica presentaron enfermedad intestinal. Un 38% de los pacientes estaban neutropénicos al momento de desarrollar la infección. La mortalidad hallada fue del 57%.

Por su parte, en 2018 Kaur et al. (Kaur H, 2018) publicaron 176 pacientes inmunocompetentes con mucormicosis gastrointestinal. La mitad de los casos fueron reportados desde Asia. La enfermedad se presentó casi por igual en adultos y niños; la mayoría de estos últimos eran neonatos. La infección comúnmente afecta el intestino (64,2%), seguido del estómago (33%). Las formas de presentación clínica más frecuentes fueron distensión dolorosa del abdomen, masa abdominal y/o vómitos biliosos; los adultos manifestaron fiebre, distensión abdominal y/o hemorragia digestiva. En los casos pediátricos, las comorbilidades más frecuentes fueron la desnutrición y el antecedente de haber recibido antibióticos de amplio espectro. Las terapias médica y quirúrgica combinadas, informadas en un 47,8% de los pacientes, tuvieron una tasa de supervivencia significativamente mejor que aquellos pacientes que recibieron cualquiera de ellas. La anfotericina B fue el fármaco más utilizado (93,4%). A pesar de la mejora del diagnóstico y el tratamiento antemortem, la mortalidad fue del 60,5% y del 67,5% en adultos y niños, respectivamente. La diarrea y el compromiso del intestino grueso fueron predictores de mortalidad.

¿Cómo hacemos el diagnóstico de esta infección? La radiografía de abdomen es útil para buscar perforación intestinal, como vimos en este caso; la tomografía nos ayuda a valorar el compromiso gastrointestinal solamente; los hemocultivos suelen ser negativos con frecuencia. Por estas razones, es fundamental obtener material de las áreas comprometidas para estudio histológico y enviarlo en solución fisiológica al laboratorio de microbiología para su examen directo y cultivo. Un tercio de las mucormicosis demostradas por anatomía patológica tienen cultivos negativos.

Dr. Sasbon:

¿Cuál es la droga de elección para estos pacientes?

Dra. Voto:

En relación al tratamiento, debe ser instituido precozmente. La demora mayor a 6 días está asociada a la duplicación de la mortalidad. Como la mayoría de los pacientes son huéspedes inmunocomprometidos, debemos mejorar su condición inmunológica reduciendo los tratamientos inmunosupresores. También debe llevarse a cabo un

desbridamiento quirúrgico agresivo para remover todo el tejido necrótico. Según las guías europeas, el fármaco de elección es la anfotericina B liposomal a 5-7,5 mg/kg/día o el complejo lipídico a 5 mg/kg/día. El posaconazol se utiliza cuando hay intolerancia a la anfotericina o en pacientes refractarios con fines compasivos. Una opción de salvataje es la terapia combinada con estas dos drogas (Skiada A, 2013).

Resumiendo, la paciente tuvo una fascitis necrotizante espontánea por *Clostridium septicum* y una mucormicosis intestinal. Ante la evidencia en la literatura que estas dos entidades afectan a huéspedes inmunocomprometidos fundamentalmente, surgió la sospecha de una enfermedad del sistema inmunológico.

La paciente tuvo un hemograma con linfopenia, pero los restantes fueron normales durante toda su evolución, al igual que el dosaje de las diferentes inmunoglobulinas y el test DHR para enfermedad granulomatosa crónica. Fue negativa la carga viral para VIH.

Se planteó hacer una interconsulta con el doctor Matías Oleastro.

*Dr. Matías Oleastro**

La primera pregunta que surge es cuándo sospechamos una inmunodeficiencia, y la debemos considerar frente a ciertas condiciones:

- Infecciones frecuentes, o con evoluciones tórpidas o gérmenes no habituales.
- Síndrome inflamatorio.
- Síndrome autoinmune.
- Síndrome linfoproliferativo.
- Alergia.

Por lejos las infecciones son el cuadro sindrómico predominante en los pacientes inmunodeficientes, y pueden ser de origen primario o secundario. Aplicando el razonamiento a este caso, una paciente de 16 meses con dos cuadros infecciosos graves de tórpida evolución por dos gérmenes no habituales, cumple con los criterios de sospecha. Las causas secundarias enunciadas antes por la doctora Voto son muy fáciles de descartar porque no había recibido trasplante alguno, ni estaba bajo tratamiento con corticoides y no se referían neutropenias. Obviamente, la infección por VIH siempre debe ser descartada. Entonces, una inmunodeficiencia primaria aparece como probable. Frente a la edad de la paciente y los dos gérmenes involucrados, una bacteria y un hongo, surgió una emergencia diagnóstica inmunológica: la inmunodeficiencia combinada severa, que nos obligaba a ver en el hemograma el recuento de linfocitos y evaluar las

* Médico Pediatra Inmunólogo. Servicio de Reumatología e Inmunología.
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

poblaciones linfocitarias. Los linfocitos T de la paciente fueron normales.

El sistema fagocítico, con los polimorfonucleares, los monocitos, los macrófagos y las células dendríticas, es la herramienta para defendernos de estos gérmenes. La paciente no estuvo neutropénica durante toda la evolución. Es decir, la cantidad de neutrófilos era normal y quedaba ver su funcionalidad. En la enfermedad granulomatosa crónica, el defecto funcional más frecuente de los neutrófilos es el no funcionamiento del estallido respiratorio a nivel celular. El test DHR es la prueba que pesquiza esta entidad y fue normal en este caso. En nuestro hospital tenemos un gran experiencia con esta enfermedad. Por otro lado, la interleuquina 17 es una molécula que es necesaria para activar funcionalmente a los neutrófilos en piel, pulmón e intestino. Es producida por los linfocitos Th 17, que estaban bajos en esta paciente. También hay vías metabólicas que frenan su elaboración, como la del STAT 1. En la Argentina se han diagnosticado pacientes con esta alteración. En esta paciente en particular no pudimos documentar esta anomalía ni funcionalmente ni por secuenciación del gen que la codifica. Pero seguimos trabajando sobre otras posibilidades. Inmunológicamente no hemos cerrado el estudio de este caso.

Para ir terminando, hoy sabemos que existen defectos inmunológicos que predisponen a infecciones por un microorganismo único, citando como ejemplo las BCGitis diseminada.

Dr. Voto:

Para ir cerrando la presentación, la paciente completó 74 días de anfotericina B complejo lipídico y continúa al día de hoy con posaconazol 6 mg/kg/día por vía oral. Después de una endoscopia digestiva normal se procedió al cierre de la yeyunostomía. En el hospital continúa en seguimiento ambulatorio por los servicios de Clínica, Cirugía General, Infectología e Inmunología.

Dr. Urrutia:

Ha sido una paciente sumamente compleja que ha recorrido un largo camino con resultado más que satisfactorio gracias al vigoroso sostén clínico, la jerarquización de signos clínicos como el dolor intenso en la celulitis y el oportuno acceso a recursos diagnósticos y terapéuticos clínicos y quirúrgicos.

Muchas gracias a todos los presentes, a todos quienes prepararon este ateneo y al auditorio por su activa participación. Nos encontramos el próximo jueves al mediodía.

DIAGNOSTICOS FINALES

- **FASCITIS NECROTIZANTE ESPONTANEA CON LOCALIZACION DORSAL Y EXTENSION A HOMBRO IZQUIERDO POR CLOSTRIDIUM SEPTICUM.**
- **MUCORMICOSIS INTESTINAL CON PERFORACIONES INTESTINALES MULTIPLES Y NEUMOPERITONEO SECUNDARIO.**
- **SOSPECHA DE INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA.**

LECTURA RECOMENDADA

- Salgado Ordóñez F, Arroyo Nieto A, Lozano Serrano A. Skin and soft tissue infections. Med Clin (Barc) 2009; 133: 552-64.
- Stevens D, Bisno A, Chambers H, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2014; 59: e-10-52.
- Sartelli M, Malangoni M, May A, et al. World Society of Emergency Surgery (WSES) guidelines for management of skin and soft tissue infections. World J Emerg Surg 2014; 9: 1-18.
- Amin A, Cerceo E, Deitelzweig S, et al. Hospitalist perspective on the treatment of skin and soft tissue infections. Mayo Clin Proc 2014; 89: 1436-51.
- Montravers P, Snauwaert A, Welsch C. Current guidelines and recommendations for the management of skin and soft tissue infections. Curr Opin Dis 2016; 29: 131-8.
- Elliot D, Zaoutis T, Troxel A, et al. Empiric antimicrobial therapy for pediatric skin and soft tissue infections in the era of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Pediatrics 2009; 123: e959-66.
- Smith-Slatas CL, Bourque M, Salazar JC. Clostridium septicum infections in children: a case report and review of the literature. Pediatrics 2006; 117: e796-805.
- Sarkis C. Presentación oral. SADIP 2014.
- Bassa A, García-Gasalla M, Losada I, et al. Bacteriemia por anaerobios estrictos: estudio de 68 pacientes. Enferm Infecc Microbiol Clin 2010; 28: 144-9.
- Alves Ferreira C, Nakano V, Ávila-Campos J. Cytotoxicity and antimicrobial susceptibility of Clostridium difficile isolated from hospitalized children with acute diarrhea. Anaerobe 2004; 10: 171-7.
- Petrikos G, Skiada A, Lortholary O et al. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. Clin Infect Dis 2012; 54: S23-34.
- Zaoutis T, Roilides E, Chiou C et al. Zygomycosis in children: a systematic review and analysis of reported cases. Pediatr Infect Dis J 2007; 26: 723-7.
- Lewis R, Kontoyiannis D. Epidemiology and treatment of mucormycosis. Future Microbiology 2013; 8: 1163-75.
- Dioverti M, Cawcutt K, Abidi M et al. Gastrointestinal mucormycosis in immunocompromised hosts. Mycoses 2015; 58: 714-8.
- Pana Z, Seidel D, Skiada A, et al. Invasive mucormycosis in children: an epidemiologic study in European and non-European countries based on two registries. BMC Infect Dis 2016; 16: 667.
- Kaur H, Ghosh A, Rudramurthy S et al. Gastrointestinal mucormycosis in apparently immunocompetent hosts. A review. Mycoses 2018; 61: 1-35.
- Skiada A, Lanternier F, Groll A et al. Diagnosis and treatment of mucormycosis in patients with hematological malignancies: guidelines from the 3rd European Conference on Infections in Leukemia (ECIL 3). Haematologica 2013; 98: 492-504.