



Clínica-UNR.org

Publicación digital de la 1ª Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica
 Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario
 Rosario - Santa Fe - República Argentina

Seminaro Central - Caso n° 185

10 de septiembre de 2009

Mujer de 54 años con debilidad generalizada, fiebre, vómitos, diarrea y bicitopenia

Presenta: **Dra. Micaela Villarruel**
 Discute: **Dr. Fabricio Racca**
 Coordina: **Prof. Dr. Alcides Greca**
 Editan: **Dr. Ramón Ferro y Dr. Roberto Parodi**

Presentación del caso clínico

Enfermedad actual:

Comienza 7 días previos al ingreso con fiebre de 38-38.5°C acompañado de sudoración y escalofríos.

Del mismo tiempo de evolución refiere debilidad generalizada.

Tres días previos consulta a otro Hospital, donde se le constata leucopenia y plaquetopenia, y se da el alta hospitalaria.

Dos días previos consulta a la guardia de nuestro Hospital, donde se le indica comenzar tratamiento con oseltamivir por sospecha de gripe A.

De un día refiere vómitos de contenido alimenticio, en número de 6 por día, y diarrea acuosa sin moco, pus ni sangre.

12 horas previas agrega mareos y exacerba la sintomatología.

Antecedentes personales:

- Hipertensión arterial diagnosticada hace 3 años en tratamiento con enalapril 5mg/día
- Intervención quirúrgica por quiste de ovario en el año 1999

Examen Físico:

· Vigil, orientado en persona, tiempo y espacio, impresiona moderadamente enferma.

· Signos vitales: PA: 120/80mmhg ; FC: 76lat/min ; FR: 28cpm ; T: 39.2°C

· Cabeza y cuello: Conjuntivas rosadas, escleras blancas, mucosas semihúmedas. Ingurgitación yugular 3/6 con colapso completo, pulsos carotídeos simétricos, sin soplos.

· Aparato cardiovascular: Ruídos normofonéticos, sin soplos, R3 ni R4.

· Aparat

· o respiratorio: Murmullo vesicular conservado, sin ruidos agregados.

· Abdomen: Plano. blando, depresible, indoloro, sin visceromegalias.

· Examen neurológico: Funciones superiores conservadas, sin foco motor ni sensitivo, signos meníngeos negativos, reflejos osteotendinosos simétricos, respuesta plantar flexora bilateral.

· Miembros: Tono, trofismo, temperatura, fuerza y pulsos conservados. No palpo edemas ni adenopatías.

Exámenes complementarios:

Laboratorio:

	Ingreso	Día 2
Hemoglobina (g/dL)	13	13
Hematocrito (%)	38	38
Glóbulos Blancos/mm3	2300	1910
Neutrófilos (%)	65	66
Linfocitos (%)	28	30
Plaquetas/mm3	81.000	71.000
Glicemia (mg/dL)	147	152
Uremia (mg/dL)	47	38
Creatininemia (mg/dL)	1,14	0,8
Natremia (mEq/L)	139	141
Kaliemia (mEq/L)	4,2	3,9
Bilirrubina total (mg/dL)	0,4	0,2
ASAT (UI/L)	308	324
ALAT (UI/L)	109	119
CPK (UI/L)	1457	2544
LDH (UI/L)	1344	1860
FAL (UI/L)	160	149
GGT (UI/L)	34	33
Colinesterasa (UI/L)	6310	5149
Amilasa (UI/L)	76	
VES (mm/1° hora)	6	
pH	7.38	
pCO2 (mmHg)	32	
pO2 (mmHg)	81	
EB (mmol/l)	-5	
HCO3 st (mmol/l)	20	
HCO3 R (mmol/l)	19	
% saturación (%)	95	

Orina completa: Amarilla, límpida, pH 6, densidad 1020, proteínas ++, hemoglobina +++, células epiteliales escasas, hematíes escasos, leucocitos abundantes, piocitos aislados, cilindros granulohialinos 1 cada 2-3 campos, granulosos 1 cada 3-4 campos, regular cantidad de gérmenes.

Extendido de sangre periférica: Hematocrito 40%, leucocitos 3800/mm³ (96% neutrófilos, 4% linfocitos), plaquetas 130000/mm³.

Radiografía de tórax de frente (Ver imagen 1): Índice cardiotorácico conservado, botón aórtico prominente, con infiltrado parahiliar bilateral.

Electrocardiograma: Ritmo sinusal, FC: 70 lpm, AQRS:+15°; onda P 0,08", intervalo PR: 0,12 segundos, QRS 0,04 segundos, ST isonivelado, intervalo QT: 0,32 segundos.

Ecografía abdomino-renal: Hígado, vesícula, vía biliar, páncreas, bazo, riñones de características normales.

Evolución:

- Se toman hemocultivos, urocultivo y comienza tratamiento con ampicilina sulbactam, continuando tratamiento con oseltamivir.
- Persiste febril.
- Presenta aumento de las enzimas musculares, por lo cual se aumenta hidratación parenteral manteniendo valores de función renal dentro de valores normales.

Estudios pendientes:

- Serologías para HIV
- Prueba para H1N1



Radiografía de tórax de frente: Índice cardiotorácico conservado, botón aórtico prominente, con infiltrado parahiliar bilateral.

Discusión del caso clínico

Voy a discutir el caso clínico de una paciente mujer de 54 años de edad, con antecedentes de hipertensión arterial en tratamiento con enalapril, que consulta por cuadro de 7 días caracterizado por fiebre de 38°C, debilidad generalizada y mialgias, que posteriormente

agrega náuseas, vómitos y diarrea. Por este cuadro se le administra en forma ambulatoria oseltamivir 2 días previos. Por continuar con dicha sintomatología, se decide su internación y se agrega ampicilina-sulbactam. Como relevante en el laboratorio presentaba bicitopenia, rabdomiólisis, con alteración del sedimento urinario. Durante las primeras horas de internación se constata neutropenia febril, hipoxemia, con progresión de infiltrados intersticiales bilaterales en la radiografía de tórax, por lo cual se decide su paso a UCI de otro nosocomio. En su evolución presenta precordialgia, continúa con elevación de enzimas musculares y alteraciones electrocardiográficas, por lo cual se interpreta como probable isquemia cardíaca y realiza tratamiento médico respectivo.

Para comenzar voy a utilizar como dato guía al síndrome febril, bicitopenia y rabdomiólisis, y al analizar sus probables causas nos encontramos con las de origen viral, entre las cuales por el momento descarto la etiología por citomegalovirus ya que nuestra paciente no presenta a priori ningún factor de inmunodepresión, como fármacos quimioterápicos, ó enfermedades neoplásicas, como así también descarto a la enfermedad aguda por HIV, con serología negativa hasta el momento. Dejo de lado también, en este caso, la infección por parvovirus B19, ya que característicamente afecta a infantes, con lesiones exantemáticas no presentes en el caso de nuestra paciente.

Ahora bien, debemos hacer mención a la enfermedad por virus de la Influenza, el cual es un virus ARN, que existe tres tipos, A, B y C, de los cuales sólo los dos primeros afectan al ser humano, y el tipo A, presenta ancestros comunes con el virus influenza aviar y porcino, lo cual explicaría, que por la combinación de los componentes moleculares de su estructuras, llámese neuraminidasas y hemaglutininas, con huésped principal en el cerdo, haya surgido el virus H1N1 o virus de la gripe A. Este virus afecta al ser humano y se contagia entre estos con alta carga viral en las secreciones y con muy corto período de incubación (72hs), siendo inminente y en más de 3 países, por lo cual desde el 11 de junio de 2009 se declaró por la OMS pandemia en fase 6.

El cuadro clínico de la infección por el virus de la gripe A es muy variable, desde síndrome febril inespecífico, cuadro proteiforme con fiebre, mialgias, tos seca, síntomas digestivos, debilidad o postración, hasta cuadro de neumonía viral, con signos y síntomas clínicos característicos e imagen respectiva en radiografía de tórax.

Entre las principales complicaciones de esta enfermedad se encuentran la neumonía bacteriana secundaria, generalmente causada por *Str. Pneumoniae*, *St. Aureus* y *H. Influenza*. Afecta también el sistema nervioso con meningoencefalitis, *Sme. de Guillain Barré* o mielitis transversa, que ninguna de estas se presentaban en nuestra paciente. También puede presentarse rabdomiólisis y miositis,

miocarditis, pericarditis hasta shock tóxico por *St. Aureus*. Debo mencionar que en la revista *Sourveillance de Francia*, del día 20 de agosto de 2009, en una revisión de las muertes por esta enfermedad, en asociación con factores de riesgo o enfermedades previas que tienen mayor mortalidad, se encuentran las alteraciones metabólicas. Entre éstas, fundamentalmente la obesidad, además de la diabetes, y otras clásicas como la enfermedad obstructiva crónica, el asma, la insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal crónica.

El diagnóstico se puede realizar por diferentes metodologías, entre las cuales se encuentran las pruebas rápidas, con la ventaja de su resultado casi inmediato, con alta especificidad pero baja sensibilidad y no diferencia ésta de la gripe estacional. Otro método, la reacción en cadena de la polimerasa in real time (PCR-RT), es rápida, con alta sensibilidad y especificidad pero no informa viabilidad viral, por lo cual no es conveniente su uso para seguimiento. El gold standar es el cultivo viral de muestras de hisopado nasal, faucial, o lavado bronquioalveolar, con sensibilidad entre el 70 - 100 % y especificidad cercana al 100 %, pero como contrapartida presenta resultados tardíos. Por último, la serología, la cual sólo se utiliza para análisis retrospectivos y estudios epidemiológicos.

Entre las causas de falsos negativos pueden ser posibles en las pruebas rápidas, por la técnica deficiente en la toma de la muestra o realizada intratratamiento.

Continuando con el análisis de las etiologías posibles, hago mención la leptospirosis, enfermedad zoonótica, muy prevalente en nuestro medio, causada por una bacteria de tipo espiroqueta, *Leptospira interrogans*. Presenta reservorio en numerosos animales, entre los cuales se encuentran los ratones y perros, frecuentes en zonas urbanas, como es el medio de nuestra paciente, quien refería contacto a diario con los mismos. En la orina de estos animales puede permanecer hasta 30 días en los túbulos renales, siendo su eliminación intermitente por orina. También puede haber contagio a través de la piel o mucosas, o excoriaciones, y con mayor incidencia en épocas estivales y zonas de inundaciones.

Esta enfermedad presenta en su evolución, dos fases, una primer fase febril o leptospiremica (4-7 días), y una segunda fase, inmune o leptospirurica (4 - 30 días). Sus formas clínicas pueden ser subclínica, anictérica (90 %), la cual puede ser mono o bifásica, caracterizada por los síntomas más frecuentes (75%) con fiebre, mialgias y cefalea, síntomas digestivos (50 %), menos frecuente tos seca (25 %). Existe una tercera forma clínica de presentación que es la enfermedad de Weil. Este es un síndrome grave, caracterizado por ictericia, daño renal variable, plaquetopenia y síndrome hemorrágico, neumonía que puede evolucionar a síndrome de distrés respiratorio del adulto, meningitis, con mortalidad del 10 - 15 %.

El diagnóstico se basa fundamentalmente en la noción de foco, cuadro clínico compatible y serología por aglutinación microscópica. Característicamente en el laboratorio presenta leucocitosis (hasta 10.000/mm³) con neutrofilia o leucopenia, trombocitopenia, elevación de la velocidad de eritrosedimentación (40 - 60/mm³) y elevación de las enzimas musculares, la creatinofosquinasa y lactato deshidrogenasa.

El tratamiento se basa en la antibióticoterapia adecuada y el sostén hemodinámico y hemodialítico en la insuficiencia renal aguda.

Otra enfermedad que haremos mención en esta discusión es la fiebre hemorrágica argentina, endemo-epidémica, causada en nuestro medio por el virus Junín, con huésped en roedores campestres, y con el contagio al ser humano a través de la inhalación de aerosoles o contacto por mucosas o piel con material contaminado.

El cuadro clínico se relaciona con su evolución, con una primer fase de incubación (4 - 14 días), fase de invasión, que es clínicamente inespecífica. Presenta un comienzo insidioso, con fiebre, mialgias, debilidad generalizada, cefalea, irritabilidad o estupor. La fase de estado (12 - 15 días) se presenta con fascie abotagada, hiperemia de conjuntivas, síntomas digestivos sin ictericia ni organomegalias, y alteración del estado de conciencia que puede evolucionar al coma.

El diagnóstico se basa el conjunción de síndrome febril + foco epidemiológico + leucopenia (< 4000/mm³) y plaquetopenia (< 120.000/mm³), considerandose caso sospechoso; si la plaquetopenia es menor de 100.000/mm³, es considerado probable.

Otro hallazgo al laboratorio es la velocidad de eritrosedimentación normal o disminuida.

El tratamiento es la administración de plasma de convaleciente dentro de los 8 días de comenzados los síntomas, lo cual reduce la mortalidad del 15 - 30% al 1%. Se requiere de la alta sospecha clínica y la terapéutica administrada rápidamente, teniendo en cuenta el posible síndrome neurológico tardío que puede hacerse presente luego de 4- 7 semanas de la administración del plasma.

Además debemos tener en cuenta entre los diagnósticos diferenciales el hantavirus. Este virus, de tipo ARN, llamado virus Andes, causa una enfermedad de amplia distribución mundial. Como huésped se encuentran principalmente los roedores, y el contagio se debe a la inhalación de aerosoles, contaminación directa y también se describe la transmisión interhumana.

Clínicamente se manifiesta con fiebre hemorrágica con síndrome renal, más frecuente en Europa y Asia, y el Síndrome pulmonar, más frecuente en el continente Americano, que presenta dos fases:

- 1^{er} fase: fiebre, mialgias, astenia, síntomas digestivos y ausencia de compromiso de vías aérea superior

- 2^{da} fase: insuficiencia respiratoria y falla hemodinámica

Al laboratorio puede presentar leucocitosis con neutrofilia, trombocitopenia, hemoconcentración, velocidad de eritrosedimentación elevada (40 - 60 mm/hora) elevación de lactatodeshidrogenasa y de las transaminasas.

En cuanto al pronóstico el 50 % fallece por SDRA o shock hipovolémico.

El tratamiento se basa en el sostén respiratorio y hemodinámico.

Además de las entidades infecto-contagiosas quiero mencionar la leucemia aguda, neoplasia maligna de la médula ósea con proliferación y predominio de blastos, de etiología desconocida que presenta como factores de riesgo:

- Radiación ionizante
- Factores genéticos
- Retrovirus HTLV-1
- Tóxicos

Su incidencia es del 3% del total de neoplasias y del 50 % del total de las leucemias.

Se clasifican en Leucemia aguda linfoblástica (L1 - L3) y Leucemia aguda mieloblástica (M0 - M7) con manifestación clínica como cuadro de fracaso progresivo de la hematopoyesis o infiltración leucémica en diferentes tejidos:

- Hepato-esplenomegalia, adenopatías, dolor óseo, síntomas neurológicos, CID, infecciones a repetición o síndrome hemorrágico

Inicialmente puede presentarse en el laboratorio sin alteraciones (10 %) o sin evidencia de blastos en sangre periférica (leucemia aleucémica), por lo cual el diagnóstico de certeza se realiza con la biopsia de médula ósea, en la cual presenta más del 20 % de blastos.

Finalmente quiero mencionar como probable complicación que pudiera haber sufrido nuestra paciente, la miocarditis. Esta es una enfermedad caracterizada por la inflamación del músculo cardíaco, con múltiples causas. Una de ellas es la etiología infecciosa, dentro de las cuales las más frecuentes son las virales, con una incidencia en cada proceso viral de entre el 3 - 5% de miocarditis. Dentro de las no infecciosas, por fármacos, tóxicos, radiaciones, secundarios a enfermedades sistémicas o por hipersensibilidad, teniendo en cuenta que entre las causas de las miocardiopatías dilatadas el 9 % de las causas son de origen viral.

Clínicamente presentan una fase temprana con fiebre, mialgias, debilidad muscular o puede evolucionar a insuficiencia cardíaca aguda ó shock cardiogénico.

Otros signos y síntomas **son precordialgia**, muerte súbita o arritmias como taquicardia sinusal, extrasístoles supra y ventriculares, fibrilación auricular o elevación del ST, ondas Q o hemibloqueo anterior izquierdo.

El diagnóstico se realiza con el cuadro clínico, sumado a hallazgos en la radiografía de tórax, como aumento del índice cardiotorácico, con presencia de infiltrados alvéolo-intersticiales desde las bases a vértices, y alteraciones en el ecocardiograma, como falla ventricular derecha, disquinesia global o segmentaria, disminución del flujo en E. Doppler, trombos intracavitarios o incremento del diámetro de ventrículo izquierdo en diástole. En aquellos casos de evolución tórpida como la miocarditis fulminante o la miocarditis de células gigantes, se recomienda la biopsia de endomiocardio.

Como conclusión creo que esta tríada caracterizada por síndrome febril, bicitopenia y radomiólisis, es debido a una etiología infecciosa, aunque no pueda asegurar cuál sea origen preciso, ya sea bacteriano o viral, que llevaron a nuestra paciente a desarrollar síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, probablemente sepsis, con órganos de choque, el miocardio y secundariamente la injuria pulmonar aguda.

Bibliografía

1. Vaillant L, et al. "Epidemiology of fatal cases associated with pandemic H1N1 influenza". Euro Surveill 2009; 14 (33)
2. Chawla V; Trivedi TH; Yeolekar ME. "Epidemic of leptospirosis: an ICU experience". J Assoc Physicians India 2004 Aug;52:619-22
3. Chierakul W; Tientadakul P; et al. "Activation of the coagulation cascade in patients with leptospirosis". Clin Infect Dis. 2008 Jan 15;46(2):254-60
4. Felker GM et al. "Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy". N Engl J Med 2000 Apr 13;342(15):1077-84
5. Felker GM et al. "Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis". J Am Coll Cardiol 2000 Jul;36(1):227-32
6. Mandell, Bennett, & Dolin: Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed Part III - INFECTIOUS DISEASES AND THEIR ETIOLOGIC AGENTS, Section A - Viral Diseases:1729; Ch 128 - Introduction to Viruses and Viral Diseases.