



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

Seminario Central - Caso n° 217

29 de julio de 2010

Mujer de 29 años con hepatitis autoinmune e infección necrosante de partes blandas que agrega fiebre, dolor abdominal, ascitis y visión borrosa

Presenta: Dr. Sebastián García

Discute: Dr. Mauro Tortolo

Coordina: Prof. Dr. Alcides Greca

Editan: Dr. Diego Bértola, Dr. Ramón Ferro y Dr. Roberto Parodi

Presentación del caso clínico

Enfermedad actual:

Mujer de 29 años, con antecedente de hepatitis autoinmune, que ingresa hace 40 días a Unidad de Terapia Intensiva (UTI) por cuadro de shock séptico y pancitopenia asociado a infección necrosante de partes blandas de miembro inferior derecho. Recibió desbridamiento quirúrgico y tratamiento con vancomicina e imipenem, debido la neutropenia severa y a aislamiento de *Klebsiella pneumoniae* (sensible a carbapenems) en hemocultivos y cultivos de partes blandas. Además presentó lesiones vesiculares orales y genitales, tratadas con aciclovir, y cuadro de diarrea autolimitada (con desarrollo de levaduras en las heces), ambas con buena evolución. Suspendió la medicación inmunosupresora y recibió tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos.

Por buena evolución, luego de una semana de internación en UTI, se trasladó a la paciente a sala general, donde finalizó tratamiento antibiótico (14 días totales) y esperó tratamiento quirúrgico de la ulceración secuelar del sitio de la infección (con colgajo cutáneo). Recibió tratamiento profiláctico de peritonitis bacteriana espontánea con ciprofloxacina.

Hace 21 días presentó un episodio de fiebre asociado a dolor y distensión abdominal. Se realizó paracentesis obteniéndose líquido ascítico con recuento celular mayor a 250 PMN/mm³, por lo que comenzó tratamiento con vancomicina y piperacilina-tazobactam. Se realizaron paracentesis de control a las 48 y 96 horas de tratamiento, observándose aumento del recuento celular. Se realizó TAC de abdomen, la cual no evidenció la presencia de colecciones ni perforación vísceras huecas. Evolucionó favorablemente resolviendo la fiebre, la distensión y dolor abdominal. Por ecografía se constató regresión de la ascitis. Los cultivos de líquido ascítico se informaron negativos para bacterias, y positivos para

Candida albicans a los 12 días de tomada la muestra. Recibió 14 días de tratamiento antibiótico. A las 24 horas de finalizado éste, presentó nuevamente fiebre. Comenzó tratamiento con vancomicina, imipenem y fluconazol.

Hace 72 horas (luego de 3 días de tratamiento con el esquema antes mencionado), refiere visión borrosa en ojo izquierdo, motivo por el cual se realiza interconsulta con servicio de Oftalmología.

Antecedentes:

- Hepatitis autoinmune (tipo 1), diagnosticada a los 5 años, actualmente en tratamiento con prednisona 40 mg/día (desde hace 2 años, con cumplimiento irregular) y azatioprina 25 mg/día (desde hace un mes)
- Peritonitis bacteriana espontánea hace 4 meses.
- Videoendoscopia digestiva alta (hace 3 meses) que informa várices esofágicas grado II con "cherry red spots", várices gastro-esofágicas tipo 1 (GOV-1). Gastropatía hipertensiva leve.
- Herida cortante en pierna derecha (durante rasurado) 3 días previos al ingreso hospitalario.

Examen Físico:

- Paciente Vigil, orientado en tiempo, espacio y persona
- Signos vitales: PA 70/40 mmHg, FC 100 lpm, FR 22 cpm, T 37°C
- Cabeza y cuello: Conjuntivas pálidas, escleras ictéricas, mucosas húmedas. Pupilas isocóricas y reactivas, movimientos oculares completos. Cuello cilíndrico, simétrico, no se palpan adenopatías ni tiroides. Ingurgitación yugular 2/6 con colapso completo.
- Aparato respiratorio: Respiración costoabdominal, sin tiraje ni reclusamiento. Expansión de bases y vértices conservada, vibraciones vocales conservadas. Sonoridad conservada. Buena entrada bilateral de aire sin ruidos agregados.

- **Aparato cardiovascular:** Ruidos normofonéticos, sin tercer y cuarto ruido; no se ausculta soplo.
- **Abdomen:** Plano, ruidos hidroaéreos positivos, blando, depresible, no doloroso a la palpación, Hepatomegalia a 2 cm del reborde costal derecho. Traube libre. Timpanismo conservado.
- **Neurológico:** Funciones superiores conservadas. Sin foco motor ni sensitivo. Sin signos meníngeos. Reflejos osteotendinosos (++) simétricos. Respuesta plantar flexora bilateral.
- **Miembros:** Tono, trefismo, fuerza, y pulsos conservados. Presenta en tercio medio de pierna derecha área de eritema y aumento de la temperatura, con flictena de contenido hemorrágico de 10 cm por 5 cm, sin crepitación.
- **Genital:** Vulva e introito sin lesiones.

	Ingreso UTI	Día 4	Día 7 Sala general	Día 13	Día 18	Día 27	Día 38
Hemoglobina (g/dL)	6,3				9,2	8,3	7,9
Hematocrito (%)	17	25	20	19	26	24	22,9
Glóbulos Blancos/mm ³	1.000	500	700	2.200	7.550	12.570	3.050
Plaquetas/mm ³	30.000	12.000	11.000	15.000	41.000	35.000	13.000
Glicemia (mg/dL)	92	131	142	107	115	92	79
Uremia (mg/dL)	104	67	50	55	43	74	45
Creatininemia (mg/dL)	1,93	0,53	0,45	0,43	0,41	0,98	1,91
Natremia (mEq/L)	124	129	128	129	137	131	127
Kaliemia (mEq/L)	3,5	3,6	3,7	3,08	3,7	4,3	3,75
Bilirrubinemia total (mg/dL)	2,7					5,46	1,91
Bilirrubina directa (mg/dL)	0,9					3,3	0,76
Bilirrubina indirecta (mg/dL)	1,8					2,13	1,15
ASAT (UI/L)	58	43	39			42	52
ALAT (UI/L)	40	39				52	59
FA (UI/L)	245	253				466	694
GGT (UI/L)	117	74				212	315
Colinesterasa	926					1811	1240
CPK			23	38			33
LDH	295					440	360
VES (mm/1° hora)			70	30		105	
Albumina (g/dl)	1,9						2,7
TP (seg)	24,9						17,9
KPTT (seg)	35						35

Líquido ascítico:

	Día 8	Día 18	Día 21	Día 23
Aspecto	Opalescente	Opalescente	Opalescente	Opalescente
Glucosa (g/L)	1,36	1,34	1,33	1,01
Proteínas (g/L)	3	4	5	7
LDH (UI/L)	52	100	242	315
pH				7,44
Elementos/mm ³	15	1.400	1.690	2.250
PMN %		90	80	80

Radiografía de tórax frente: índice cardiorácico conservado, fondos de saco costofrénicos libres, sin lesiones pleuro-parenquimatosas evidentes (Imagen 1).

ECG:

Ritmo Sinusal
 FC: 100 lpm
 P: 0,06"
 PR: 0,16"

QRS: 0,06"

AQRS: 60°

T: concordantes con mayor polaridad del complejo QRS

QT: 0,32"

No se observan ondas Q patológicas.

Serologías virales:

VHB, VHC, HIV: negativas.

Determinación de antígeno de Virus Herpes simplex I - II (día 3): hisopado de fauces: positivo, hisopado de lesión genital: positivo.

Ecografía de miembro inferior derecho (ingreso): sin colecciones.

Aspirado de médula ósea (día 2): hipoplasia severa.

Ecografía abdominorrenal (día 2):

Hígado disminuido de tamaño, parénquima heterogéneo, compatible con hepatopatía crónica, sin imágenes de lesiones focales.

Vesícula biliar, vía biliar y páncreas sin particularidades

Bazo: esplenomegalia, con diámetro longitudinal de 14 cm, homogéneo

Riñones de situación, tamaño y morfología normal. Vía excretora de calibre conservado.

No se observan imágenes de litiasis. No se visualiza líquido libre.

Cultivos:

Hemocultivos (ingreso): *Klebsiella pneumoniae* (2/2).

Cultivo de lesión de partes blandas (ingreso): *Klebsiella pneumoniae*.

Cultivos micológicos de líquido ascítico: *Candida albicans*.

Fondo de ojo:

Ojo derecho: sin alteraciones significativas

Ojo izquierdo: papila de bordes netos, excavación fisiológica. Se observan 2 focos de retinitis, una inferior de diámetro de una papila, blanquecino, con vitreítis focal, y otro foco superior de medio diámetro de papila, con vitreítis.

TAC de abdomen con contraste: Hígado: tamaño disminuido, contornos lobulados. Páncreas: de morfología y tamaño habitual. Bazo: situación y tamaño habitual. Presenta cierta irregularidad en su estructura. Ascitis. Riñones: de características morfológicas y tamaño habituales.

Imágenes



Radiografía de tórax frente: índice cardiotorácico conservado, fondos de saco costofrénicos libres, sin lesiones pleuro-parenquimatosas evidentes.



Tomografía de abdomen con contraste
Ascitis abundante. Asas abdominales de aspecto normal, con leve edema parietal.



Tomografía de abdomen con contraste
Hígado de tamaño disminuido y contornos lobulados. Bazo con situación y tamaño habitual, con presencia cierta irregularidad en su estructura. Ascitis abundante.



Pierna derecha: lesión ulcerada secular, de contornos netos con fondo granulante, con exposición ósea de cara interna y externa de tibial, donde se observan algunas zonas de coloración negruzca.



Tomografía de abdomen con contraste
Hígado de tamaño disminuido y contornos lobulados. Bazo con situación y tamaño habitual, con presencia cierta irregularidad en su estructura. Ascitis abundante.



Tomografía de abdomen con contraste
Páncreas de morfología y tamaño habitual. Bazo con situación y tamaño habitual, con presencia cierta irregularidad en su estructura. Ascitis abundante. Riñones: de características morfológicas y tamaño habituales.

Discusión del caso clínico

Se discute el caso de una paciente con hepatitis autoinmune en fase cirrótica, síndrome ascítico edematoso y neutropenia por azatioprina, que fue hospitalizada por infección severa de partes blandas. Requiere internación en unidad de terapia intensiva y tratamiento antibiótico prolongado.

Además de ser una paciente susceptible al desarrollo de infecciones micóticas sistémicas, se aisló *Candida albicans* en materia fecal, líquido ascítico (en dos ocasiones) y presentó hallazgos oftalmoscópicos compatibles con endoftalmitis candidiásica.

A pesar de aún no contar con la confirmación microbiológica, es coherente analizar el caso comenzando por la **candidiasis sistémica** que seguramente afectó a esta paciente. La *Candida* es una levadura ubicua en la naturaleza que normalmente se encuentra en el tracto gastrointestinal, la piel, vías respiratorias y aparato genital femenino. Existen múltiples factores de riesgo que favorecen su pasaje al torrente sanguíneo dando lugar a candidiasis sistémica, pudiendo afectarse potencialmente cualquier órgano del cuerpo. Entre ellos, esta paciente se encontraba bajo tratamiento inmunosupresor, recibía antibióticos de amplio espectro, presentaba catéteres venosos centrales, y estuvo neutropénica durante casi 15 días. Con respecto a este último dato, vale aclarar que los neutrófilos constituyen una línea

de defensa clave contra la candidiasis sistémica, y el bajo recuento de estas células es un factor fundamental para la diseminación de la infección. Muchas veces nos encontramos con aislamiento de *Candida albicans* en estómago, esputo, materia fecal, etc., siendo un desafío identificar los candidatos a tratamiento antifúngico sistémico. Actualmente no hay tests validados y disponibles ampliamente para reconocer una verdadera candidemia significativa. Algunos test de antigenemia como el beta-glucano son empleados para el monitoreo en neutropénicos, pero tienen muchas limitaciones de especificidad y sensibilidad. Mientras tanto, la presencia de endoftalmítis (como en este caso) o pústulas o pápulas por *Candida* son la prueba más contundente de diseminación sistémica con múltiples abscesos y microabscesos en múltiples órganos. Los agentes más empleados para el tratamiento de la candidiasis sistémica son la anfotericina B, el fluconazol, las equinocandinas y el voriconazol. Numerosos estudios demostraron que no existen diferencias significativas en términos de eficacia y mortalidad, aunque sí hay claras diferencias en costos y toxicidad. En algunos escenarios, sin embargo, unos tienen mejor efecto que otros: en las meningitis, endoftalmítis y candiduria los azoles son mejores que equinocandinas. Éstas últimas se asocian a mayor recaída de esofagitis que los azoles. Sin embargo en pacientes hemodinámicamente inestables, críticos, con tratamiento previo o concurrente con azoles, las equinocandinas son de primera elección.

Las **endoftalmítis fúngicas** son las endoftalmítis endógenas infecciosas más comunes. Con gran diferencia -más del 90% de los casos- la *Candida albicans* es la principal responsable. Ocurre después de entre el 5 y el 20% de los casos de candidemia; la neutropenia es un factor de riesgo clave para su desarrollo; y, como fue dicho previamente, es una prueba contundente de la siembra en otros órganos. En general el compromiso ocular es severo, convirtiendo al fondo de ojo en un estudio obligatorio ante la confirmación o sospecha de candidemia. Aún si es normal, es recomendable repetir el mismo a las 15 días.

Durante la internación, esta paciente desarrolló además un cuadro compatible con peritonitis bacteriana espontánea (PBE): más de 250 PMN/mm³ en líquido ascítico, sin evidencia de infección intraabdominal. Por presentarla después de por lo menos 72 hs de internación, debe ser considerada como **peritonitis bacteriana espontánea intrahospitalaria** (PBEI). Varias series de pacientes que compararon PBE de la comunidad versus PBEI. En ellas se demostró una mayor resistencia de los microorganismos, mayor mortalidad y la necesidad de ampliar el espectro antibiótico en los casos de PBEI. No se recomiendan las cefalosporinas de tercera generación o amoxicilina / ácido clavulánico como esquema inicial en las PBEI.

Las infecciones por estafilococo aureus resistente a la meticilina son comunes en pacientes cirróticos. Sin embargo la inclusión de vancomicina en el esquema inicial debe considerarse según la microbiología local. Afortunadamente, en nuestro hospital, Ferretti y colaboradores describieron casos de PBEI. En estos pacientes el aislamiento de *Staphylococcus aureus* alcanzó el 33% de los eventos, justificando el empleo inicial de vancomicina junto a otro antibiótico de amplio espectro.

Con respecto a la PBEI en esta paciente, el resultado de la paracentesis de control a los dos y cuatro días no demostró una mejoría con el tratamiento. Junto a esto, el hallazgo de *Candida albicans* en el líquido ascítico (en dos ocasiones) nos obliga a plantear la **peritonitis espontánea por candida** (PEC). Hay pocos datos de esta entidad, e incluso no existe consenso para su diagnóstico. A pesar de ser subestimada por la falta de cultivos sistemáticos de líquido ascítico, los reportes de casos son excepcionales. Una explicación para esto es que el tamaño de ésta levadura excede en mucho al de las enterobacterias, dificultando el principal mecanismo para alcanzar el líquido ascítico: el pasaje a través de la mucosa gastrointestinal.

Es desconcertante en este caso la resolución de la ascitis en el contexto de esta probable PCE sin mediar tratamiento antifúngico. ¿Se trató de una PBEI con colonización por *Candida*, con una lenta respuesta a los antibióticos? ¿O fue en realidad una verdadera PCE que resolvió sin antifúngicos? Ésta última alternativa tiene su parangón en una serie de pacientes cirróticos con aislamiento de *Candida albicans* en el líquido ascítico (Corea 2003). La mitad de los pacientes con PCE mejoraron sin la introducción de tratamiento antifúngico. Igualmente creo que cualquiera haya sido la explicación del cuadro abdominal, no fue determinante en la evolución actual de la paciente.

Otro tema a considerar en este caso es la **profilaxis antifúngica en pacientes neutropénicos**. La candidiasis sistémica es un cuadro de alta mortalidad, y además del bajo recuento de neutrófilos, muchos factores de riesgo para su desarrollo concurrían en esta paciente. Está demostrado el beneficio de profilaxis antifúngica en ciertos grupos de neutropénicos afebriles: leucemias agudas en quimioterapia de inducción, trasplante autólogo de médula ósea en pacientes con linfoma o leucemia o en los que se espera una mucositis severa; en trasplante de médula ósea alogénica; y en enfermedades hematológicas con neutropenia prolongadas. En estos grupos la pauta más aceptada para la profilaxis de infecciones por *Candida* es fluconazol 400 mg/día. En otros escenarios, como la neutropenia por azatioprina (en el caso de esta paciente), un número necesario a tratar demasiado alto, junto a los avances para el diagnóstico precoz refuerzan la recomendación de tomar conducta expectante y tratar en forma temprana ("*wait and see and treat early*").

Como conclusión creo que el análisis de este caso deja varias enseñanzas:

- Candidiasis sistémica: considerar esta grave entidad en pacientes con factores de riesgo; indicar un tratamiento inmediato ante la confirmación o la alta sospecha; realizar precozmente el fondo de ojo; e indicar profilaxis antifúngica en grupos de pacientes seleccionados.
- Peritonitis bacteriana espontánea intrahospitalaria: la microbiología y el abordaje terapéutico es distinto al de la PBE de la comunidad. Además implica un peor pronóstico.
- Peritonitis espontánea por cándida: es una entidad infrecuente, más probable en paciente con enfermedad hepática avanzada y con alta mortalidad. Debemos sospecharla en casos de PBE que no responden al tratamiento o con cultivos negativos para bacterias.

Referencias:

- John E. Edwards, Jr. Candidiasis. Harrison's 17th Retail.
- Pérez Blázquez E. Ophthalmoscopic examination in critically ill non-neutropenic patients: Candida endophthalmitis Rev Iberoam Micol. 2006.
- Sallam A, et al. Endogenous Candida endophthalmitis. Expert Rev Anti Infect Ther. 2006.
- Yang C, et al. Spontaneous peritonitis caused by Candida albicans. J Gastroenterol Hepatol. 1999
- Choi SH, et al. Clinical significance of untreated Candida species isolated from ascites in cirrhotic patients. Scand J Infect Dis. 2004
- US Chakravarty-Vartak, et al. Peritonitis due to Candida albicans in a Patient with Chronic Hepatitis C Infection Saudi J Gastroenterol. 2008
- Cornely OA, Ullmann AJ,. Antifungal prophylaxis in neutropenic patients. Wien Med Wochenschr. 2001;151(3-4):73-9.
- Almyroudis NG, Segal BH. Prevention and treatment of invasive fungal diseases in neutropenic patients. Curr Opin Infect Dis. 2009 Aug;22(4):385-93.
- F. Bert et al. Nosocomial and Community-Acquired Spontaneous Bacterial Peritonitis: Comparative Microbiology and Therapeutic Implications. Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2003) 22:10-15
- Ferretti et al. Peritonitis bacteriana nosocomial. Características clínico-epidemiológicas y pronóstico en una cohorte de 120 casos. Datos no publicados.