

## ESTUDI DE CASOS

# Mujer de 67 años pluripatológica con shock séptico fulminante

*67 years old woman with pluriphatology and fulminant septic shock*

**Julia Serra Esteban<sup>1</sup>, Héctor Rodrigo Lara<sup>2</sup>, Pilar Salvà D'Agosto<sup>1</sup>,  
Rafael Ramos Asensio<sup>2</sup>, Manuel del Río Vizoso<sup>3</sup>**

1. Servicio de Medicina Interna 2. Servicio de Anatomía Patológica 3. Unidad de Hospitalización a Domicilio.  
Hospital Universitario Son Espases

**Correspondencia**

Manuel del Río Vizoso

Unidad de Hospitalización a domicilio, Planta 0, modulo F.

Hospital Universitario Son Espases - Carretera de Valldemossa, 79

07010 - Palma de Mallorca

**Recibido:** 7 – VIII – 2017

**Aceptado:** 20 – IX – 2017

**doi:** 10.3306/MEDICINABALEAR.32.03.50

## Resumen

Mujer de 67 años pluripatológica que presenta cuadro de neumonía grave y shock, ingresando en UCI donde se detecta colonización por microorganismos multiresistentes. Tras mejoría se remite a planta, donde presenta shock séptico fulminante al 40 día de ingreso.

**Palabras clave:** pluripatología, colonización, SARM, shock séptico

## Abstract

67 years old woman with pluriphatology admitted to the emergency room with severe pneumonia. She required admission in ICU because of shock of uncertain origin. Colonization with multiresistant bacteria was detected. After recovering she was discharged to conventional care, presenting fulminant septic shock on her 40 day of stay and dying in a few hours.

**Keywords:** pluriphatology, colonization, MRSA, septic shock

## Caso clínico

Mujer de 67 años fumadora, con antecedentes de hipertensión arterial, EPOC con OCFA muy grave (FEV1 25%) con insuficiencia respiratoria crónica hipercápnica, insuficiencia mitral severa con prolapso, enfermedad renal crónica estadio 3 y psoriasis grave, en tratamiento con etarcept por un brote generalizado desde hacía 3 semanas. Además estaba en tratamiento con omeprazol, furosemida, irbesartan, carvedilol, dexclorfeniramina, paroxetina y ácido acetilsalicílico.

La paciente acudió a urgencias con aumento de la disnea hasta ser de reposo y tos no productiva. En la analítica de ingreso se objetivaba un leve empeoramiento de la función renal, una hipoalbuminemia marcada (26 g/dl) y una PCR ligeramente elevada (6'45mg/dl), estando el resto de parámetros dentro de la normalidad; en la radiografía de tórax presentaba un infiltrado alveolointerstitial bilateral y una condensación de aspecto alveolar en el lóbulo inferior derecho; la gasometría arterial a aire

ambiente mostraba un pH 7.44, pO<sub>2</sub> 52mmHg, pCO<sub>2</sub> 47mmHg y HCO<sub>3</sub> 30mEq/L. Se inició tratamiento empírico con piperacilina-tazobactam y levofloxacino a pesar de lo cual presentó mala evolución con empeoramiento de la función renal, anuria y shock, precisando, al octavo día, ingreso en UCI.

Permaneció ingresada en UCI durante 3 semanas, retirándose la antibioterapia tras cumplir 14 días ante la ausencia de clínica infecciosa. Se realizó estudio de colonización que mostró *Klebsiella pneumoniae* multiresistente y *S. Aureus* meticilínresistente (SARM). Ante la progresiva mejoría volvió a planta, donde, sin ser portadora de vía central o sonda vesical, presentó un cuadro de fiebre con tiritona. Se extrajeron hemocultivos y sedimento de orina con piuria (>100 leucocitos/campo con presencia de abundante flora, nitritos negativos). Se inició empíricamente vancomicina y meropenem pero, a pesar de ello, la paciente falleció a las pocas horas en su 40 día de ingreso.

## Discusión

Previamente al desarrollo del diagnóstico diferencial destacaríamos algunos aspectos relevantes del caso, como la toma de tratamiento inmunosupresor, etarnecept que la paciente precisa por un brote grave de psoriasis. El TNF- $\alpha$  es un componente importante de la respuesta del sistema inmune y sus inhibidores se han relacionado con el aumento del riesgo de infecciones serias<sup>1</sup>. La paciente presenta comorbilidades importantes de las que destacaríamos la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la insuficiencia mitral. Presenta al ingreso hipoalbuminemia severa, que es un conocido predictor de morbilidad y mortalidad<sup>2</sup>.

Todos los inhibidores del TNF- $\alpha$  aumentan el riesgo de tuberculosis; éste es mayor para los anticuerpos monoclonales como infliximab o adalimumab que para etarnecept, que es una proteína de fusión soluble del receptor<sup>3</sup>. Respecto a la aspergilosis invasiva, hay descritos casos en relación a la toma de inhibidores del TNF- $\alpha$  aunque la evidencia es menor<sup>4</sup>. La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* es una de las infecciones oportunistas más frecuentes en pacientes en tratamiento con fármacos biológicos<sup>5</sup>. Estas etiologías de origen infeccioso, que hay que descartar en pacientes con este tratamiento, parecen poco probables por la mejoría progresiva en UCI y por el rápido desenlace fatal.

Pocas horas antes del *exitus* la paciente sufrió una probable bacteriemia. La tiritona, y en menor medida los escalofríos, pueden ser una pista clínica precoz de la presencia de microorganismos en la sangre. Según Van Diesel et al los paciente febriles que presentan escalofríos se acompañan de bacteriemia con mayor frecuencia (RR 3,1)<sup>6</sup> y Tokuda et al. demostraron que los escalofríos más intensos se asociaban con un mayor riesgo de bacteriemia<sup>7</sup>. Por estos motivos tomaré como signo guía la bacteriemia.

La bacteriemia por bacilos gram negativos (BGN) es una de las entidades a descartar, ya que la presencia de BGN en sangre es una causa mayor de morbilidad y mortalidad y un problema importante en pacientes ingresados y ambulatorios. Además el aumento de la incidencia de resistencias antibióticas provoca que la mortalidad asociada al shock séptico por bacteriemia por BGN pueda llegar al 38%<sup>8</sup>. La paciente presentaba un sedimento compatible con infección del tracto urinario y estaba colonizada por *Klebsiella pneumoniae* multiresistente tras su paso por la UCI. Además la hipoalbuminemia y la patología pulmonar son factores de riesgo para presentar una bacteriemia por BGN<sup>9</sup>. La ausencia de molestias urinarias, la retirada del sondaje vesical 72 horas antes y la rápida evolución hacen esta etiología menos probable.

La bacteriemia por cocos gram positivos es otra de las etiologías a descartar, y en nuestro caso la paciente estaba colonizada por *Staphylococcus aureus* metilicín re-

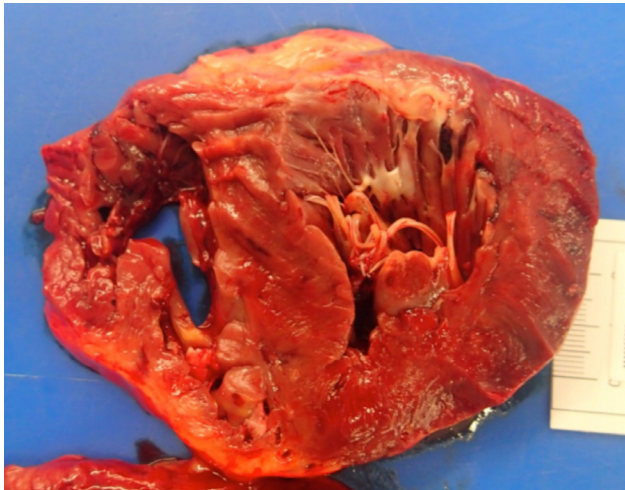
sistente. Se ha descrito una mortalidad elevada por esta entidad (20-40%), mayor incluso si el agente etiológico se trata de un SARM<sup>10</sup> y dependiendo de las comorbilidades presentes<sup>11</sup>.

Cuando sospechamos una bacteriemia por *Staphylococcus aureus* y el foco de infección es incierto, es indispensable realizar anamnesis y exploración física completas, haciendo hincapié en síntomas que sugieran una infección metastásica (dolor articular, dolor abdominal, cefalea, etc). La siembra metastásica puede ocurrir en los primeros días de hospitalización y no provocar síntomas hasta pasadas semanas, incluso una vez que el paciente ha sido dado de alta<sup>12</sup>, lo que conlleva riesgo de complicaciones catastróficas e incluso la muerte.

Aunque no se cumplen los criterios de Duke, la valvulopatía predisponente que presentaba la paciente, el prolapso con regurgitación mitral cuyo riesgo de endocarditis es 8 veces superior<sup>13</sup> respecto a un paciente sin valvulopatía, y la colonización por MRSA me hace incluir en el diagnóstico diferencial la endocarditis por *Staphylococcus aureus*. Aunque lo más habitual sea una presentación clínica subaguda o crónica, también puede presentarse de forma rápidamente progresiva. Hasta el 90% de los pacientes se presentan con fiebre, asociado a escalofríos, anorexia y pérdida de peso. Pueden encontrarse soplos en el 85% de los pacientes y hasta un 25% presentan complicaciones embólicas en el momento del diagnóstico<sup>14</sup>. Entre las complicaciones de la endocarditis que hayan podido provocar un desenlace tan rápido podríamos encontrar el absceso perivalvular que, aunque más frecuente en relación a la endocarditis de la válvula aórtica, puede extenderse al tejido de conducción adyacente y provocar un bloqueo cardiaco, en raras ocasiones ocasionar un síndrome coronario agudo por compresión extrínseca coronaria<sup>15</sup> o provocar una embolización sistémica. Del resto de complicaciones de endocarditis con rápido desenlace destacaríamos también las neurológicas, que además se relacionan más con afectación de la mitral<sup>16</sup>: infartos embólicos con o sin transformación hemorrágica y la presencia de meningitis o abscesos cerebrales. Al no tener resultados positivos en los hemocultivos, que estaban pendientes en el momento del *exitus*, ni presencia de vegetaciones en ecocardiografías realizadas durante el ingreso considero poco probable la afectación endocárdica.

En resumen, considero que al tratarse de una paciente con comorbilidades importantes y en tratamiento inmunosupresor, la causa de la muerte está en relación con una infección grave. Creo que la tiritona es una pista clínica fiable de bacteriemia y que esta probablemente esté en relación con alguna de las bacterias por las que la paciente está colonizada. Hay datos para pensar que presentara una infección urinaria complicada por *Klebsiella pneumoniae* en el momento del *exitus*, aunque el desenlace tan rápido no encaja con la evolución de un

**Figura 1:** lesiones hemorrágicas septo y pared VI.



cuadro de shock séptico. Me inclino entonces por una probable bacteriemia por MRSA con una complicación metastásica cardíaca o neurológica.

### Examen anatómico y patológico postmortem

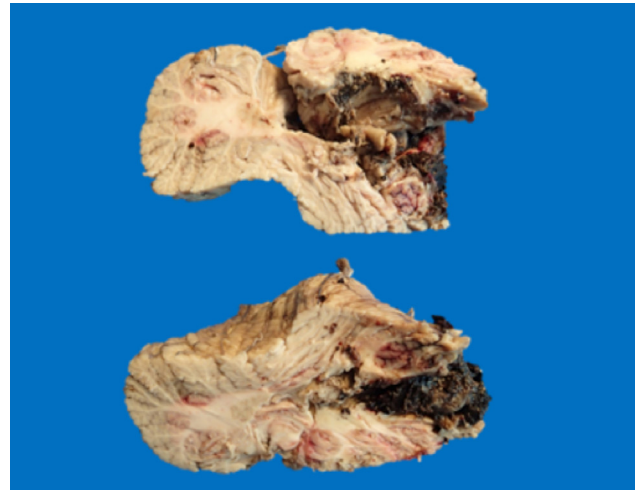
En el examen externo destacaban unas lesiones cutáneas descamativas perladas de psoriasis activa en extremidades inferiores y cuero cabelludo.

En el examen interno ligero presentaba derrame pleural bilateral. Los pulmones: el derecho pesaba 460 g y el izquierdo 294, con bases congestivas. No TEP. Corazón con peso ligeramente incrementado (403 g), con lesión rojiza en epicardio anterior del VI. Arterias coronarias con placas de ateroma sin trombos. El miocardio mostró lesiones rojizas dispersas en septo y pared del VI (**Figura 1**). La válvula mitral con signos de prolapso, con perímetro normal y sin lesiones de endocarditis.

En cavidad abdominal, lesiones rojizas en peritoneo. En colon, lesiones hemorrágicas en la pared. Hígado de 1200 g con parénquima congestivo. Riñones con peso global disminuido, con cicatrices corticales irregulares y ligeros signos de nefroangioesclerosis con sustitución adiposa y fibrosis parenquimatosa. El resto de los órganos abdominales tenían pesos normales y sin alteraciones relevantes.

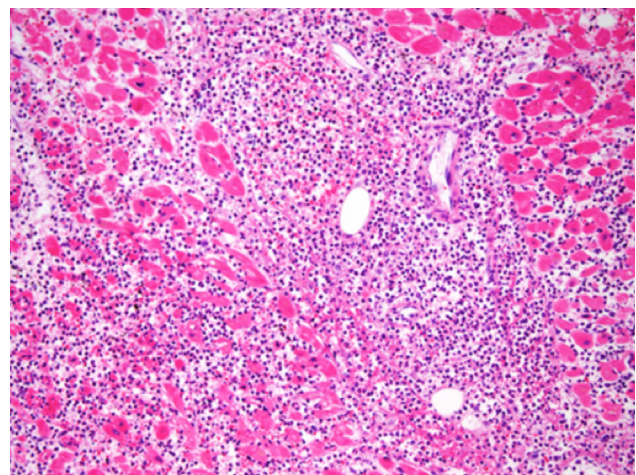
El cerebro pesaba 1184 g en fresco, con gran coágulo en la base craneal en relación con lesión de tipo infarto hemorrágico de 5 cm en cerebelo derecho, que provocaba desviación contralateral, con herniación de la amígdala cerebelosa (**Figura 2**). Otras lesiones hemorrágicas pequeñas en corteza cerebral, cerebelo contralateral y lesiones puntiformes, algunas hemorrágicas, en hipocampo, caudado, ganglios de la base y en el tronco del encéfalo, en puente posterior.

**Figura 2:** infarto hemorrágico en cerebelo.

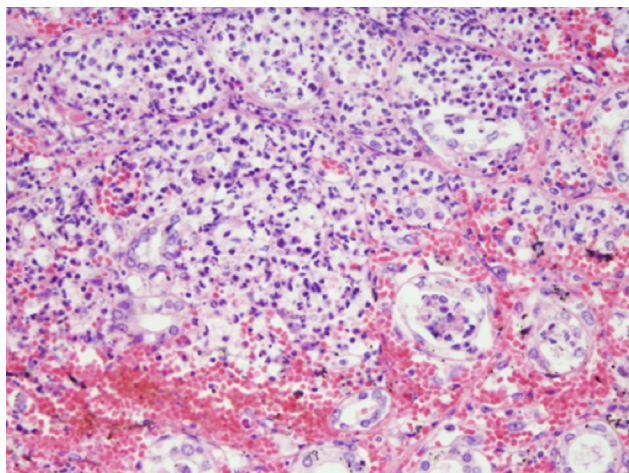


El estudio histopatológico reveló signos de hipertensión pulmonar, con pequeños focos inflamatorios agudos con necrosis en parénquima pulmonar. En el miocárdico, dispersos focos de infiltrado intersticial inflamatorio agudo de neutrófilos, con formación de microabscesos, acompañados de necrosis de miocitos; algunos de los acúmulos inflamatorios están centrados por vasos (**Figura 3**). Estas lesiones están localizadas en septo y pared posterolateral del VI. Pequeños y aislados focos inflamatorios en VD. Estos hallazgos son compatibles con depósitos infecciosos "metastásicos" de miocarditis aguda. No se observaron signos de infarto isquémico. La válvula mitral mostró atenuación de la capa fibrosa con degeneración mucoide/mixomatosa de la capa esponjosa, compatible con prolapso mitral, y no se observaron lesiones de endocarditis aguda. En el hígado, infiltrado neutrofilico intrasinusoidal con microabscesos parenquimatosos; en espacios porta, acúmulos de neutrófilos estromales con incipiente invasión de pequeños ductos biliares. Intestino con focos de necrosis isquémica hemorrágica con inflamación aguda. En los riñones, infiltrado inflamatorio agudo de neutrófilos en luces de túbulos renales, de origen

**Figura 3:** microabsceso centrado por vaso en miocardio (HEx100).

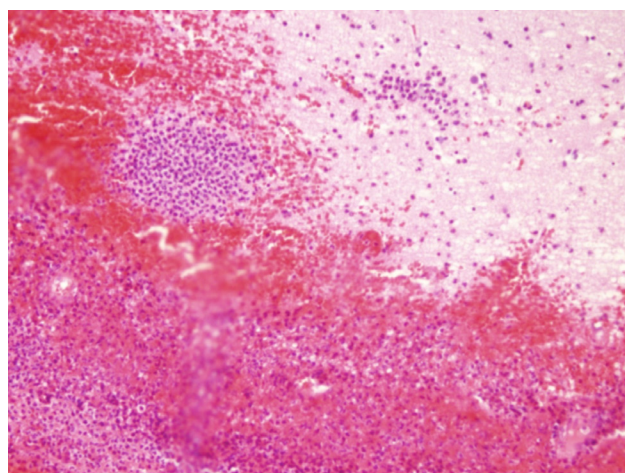




**Figura 4:** inflamación aguda ascendente renal (He x200).

ascendente, con extensión y formación de microabscesos parenquimatosos (**Figura 4**).

En el cerebro, infiltrados neutrofílicos en meninges y parénquima cerebral, de origen séptico en córtex, hipocampo, núcleo caudado y tálamo, así como en protuberancia y bulbo. En cerebelo derecho se observó un extenso infarto hemorrágico de origen séptico con abundantes neutrófilos y necrosis parenquimatosa asociada (**Figura 5**). En ninguno de los focos infecciosos se identificaron microorganismos con las técnicas habituales (HE, GRAM, PAS). El cultivo de la muestra pulmonar remitida al servicio de Microbiología identificó MRSA, hallazgo que se correlaciona con los tres hemocultivos positivos premortem para el mismo microorganismo (sepsis por MRSA). Las lesiones renales pueden estar en relación con infección ascendente por *Klebsiella pneumoniae* según cultivo premortem, no habiendo sido demostrado en el examen postmortem.

**Figura 5:** infarto séptico en el cerebelo (HE x100).

Por todo ello los diagnósticos definitivos fueron:

1. Lesiones cutáneas de psoriasis activa en estado post-tratamiento inmunosupresor
2. Sepsis compatible con MRSA:
  - A. Miocarditis aguda
  - B. Hepatitis de sepsis
  - C. Meningoencefalitis
  - D. Infartos cerebrales sépticos:
    - Cerebelo derecho grande con hernia de amígdala del cerebelo
    - Cerebelo izquierdo
  - E. Neumonitis
  - G. Colitis
3. Infección ascendente urinaria con pielonefritis aguda (*Klebsiella pneumoniae*)
4. Insuficiencia mitral por prolapso valvular mitral
5. EPOC

## Bibliografía

1. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Feb 16; (2):CD008794.
2. Herrmann FR, Safran C, Levkoff SE, Minaker KL. Serum albumin level on admission as a predictor of death, length of stay, and readmission. *Arch Intern Med*. 1992 Jan; 152(1):125-30.
3. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, Allanore Y, Goupille P, Bréban M, et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum*. 2009 Jul; 60(7):1884-94.
4. Warris A, Bjørneklett A, Gaustad P. Invasive pulmonary aspergillosis associated with infliximab therapy. *N Engl J Med*. 2001 Apr 5; 344(14):1099-100.
5. Baddley JW, Winthrop KL, Chen L, Liu L, Grijalva CG, Delzell E, et al. Non-viral opportunistic infections in new users of tumour necrosis factor inhibitor therapy: results of the SAfety Assessment of Biologic ThERapy (SABER) study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Nov; 73(11):1942-8.
6. Van Dissel JT, Numan SC, Van't Wout JW. Chills in "early sepsis": good for you? *J Intern Med*. 2005; 257(5):469-72.
7. Tokuda Y, Miyasato H, Stein GH, Kishaba T. The degree of chills for risk of bacteremia in acute febrile illness. *Am J Med*. 2005 Dec; 118(12):1417.e1-1417.e6.
8. Kang C-I, Kim S-H, Park WB, Lee K-D, Kim H-B, Kim E-C, et al. Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 Feb; 49(2):760-6.
9. Graff LR, Franklin KK, Witt L, Cohen N, Jacobs RA, Tompkins L, et al. Antimicrobial therapy of gram-negative bacteremia at two university-affiliated medical centers. *Am J Med*. 2002 Feb 15; 112(3):204-11.
10. Shurland S, Zhan M, Bradham DD, Roghmann M-C. Comparison of Mortality Risk Associated With Bacteremia Due to Methicillin-Resistant and Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus*. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007 Mar; 28(3):273-9.
11. Nadji G. Comparison of clinical and morphological characteristics of *Staphylococcus aureus* endocarditis with endocarditis caused by other pathogens. *Heart*. 2005 Jul 1; 91(7):932-7.
12. Jensen AG, Espersen F, Skinhøj P, Frimodt-Møller N. Bacteremic *Staphylococcus aureus* spondylitis. *Arch Intern Med*. 1998 Mar 9; 158(5):509-17.
13. Clemens JD, Horwitz RI, Jaffe CC, Feinstein AR, Stanton BF. A controlled evaluation of the risk of bacterial endocarditis in persons with mitral-valve prolapse. *N Engl J Med*. 1982 Sep 23; 307(13):776-81.
14. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta J-P, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015 Nov 21; 36(44):3075-128.
15. Attias D, Messika-Zeitoun D, Wolf M, Lepage L, Vahanian A. Acute coronary syndrome in aortic infective endocarditis. *Eur J Echocardiogr*. 2008 Nov; 9(6):727-8.
16. Snygg-Martin U, Gustafsson L, Rosengren L, Alsiö A, Ackerholm P, Andersson R, et al. Cerebrovascular complications in patients with left-sided infective endocarditis are common: a prospective study using magnetic resonance imaging and neurochemical brain damage markers. *Clin Infect Dis*. 2008 Jul 1; 47(1):23-30.