

Shock séptico por *Pseudomonas aeruginosa* adquirido en la comunidad asociado a neutropenia, en un paciente previamente sano

Dres. Javier Prego¹, Osvaldo Bello², Gustavo Dufort y Alvarez³, Daniel de Leonardis⁴, Graciela Sehabiague⁵, Helle Imbriaco⁶, Elina Pizzorno⁶

Resumen

La sepsis por Pseudomonas aeruginosa adquirida en la comunidad en niños previamente sanos es una entidad excepcional. Se presenta el caso clínico de una niña previamente sana que presentó un shock séptico refractario, asociado a neutropenia, ectima gangrenoso, enterocolitis necrotizante y abscesos hepáticos causado por Pseudomonas aeruginosa. La incorporación de antibióticos con acción anti-Pseudomonas en el régimen empírico inicial de la sepsis adquirida en la comunidad, cuando se sospecha esta etiología, puede mejorar el pronóstico de estos pacientes.

Palabras clave: SHOCK SÉPTICO
PSEUDOMONAS AERUGINOSA
NEUTROPENIA
ECTIMA
ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE
ABSCESO HEPÁTICO

Summary

Community-acquired sepsis by Pseudomonas aeruginosa in previously healthy children is exceptional. A clinical case of a previously healthy child with refractory septic shock associated with neutropenia, ecthyma gangrenosum, necrotizing colitis and hepatic abscess due to Pseudomonas aeruginosa is presented. The fast application of an anti Pseudomonas treatment with empiric antibiotics may improve the prognosis of these patients.

Key words: SHOCK, SEPTIC
PSEUDOMONAS AERUGINOSA
NEUTROPENIA
ECTHYMA
ENTEROCOLITIS, NECROTIZING
LIVER ABSCESS

1. Coordinador del Departamento de Emergencia Pediátrica. Centro Hospitalario Pereira Rossell.

2. Profesor Agregado de Clínica Pediátrica de la Unidad de Emergencia del Centro Hospitalario Pereira Rossell.

3. Pediatra Hemato-Oncólogo, Coordinador del Centro Hemato-Oncológico del Centro Hospitalario Pereira Rossell.

4. Coordinador de la Unidad de Reanimación y Estabilización del Departamento de Emergencia Pediátrica del Centro Hospitalario Pereira Rossell.

5. Supervisora del Departamento de Emergencia Pediátrica del Centro Hospitalario Pereira Rossell.

6. Pediatra de guardia de la Unidad de Reanimación y Estabilización del Departamento de Emergencia Pediátrica del Centro Hospitalario Pereira Rossell.

Departamento de Emergencia Pediátrica - Centro Hospitalario Pereira Rossell. Bulevar Artigas 1550. CP 11600. Montevideo, Uruguay.

Fecha recibido: 28 de abril de 2006.

Fecha aprobado: 6 de junio de 2006.

Tabla 1. Resultados de exámenes de laboratorio al ingreso al Departamento de Emergencia.

Estudio	Resultado
Hemograma	Glóbulos blancos 400/mm ³ Hemoglobina 8,1 g/dl; Hematocrito 24,1% VCM 60,4; HCM 20,3; CHCM 33,6 Plaquetas 117.000 mm ³
Proteína C reactiva	18,8 mg/l
Ionograma	Na 134 mEq/l - K 2,6 mEq/l
Azoemia	0,30 g/l
Creatinemia	0,68 g/l
Glucosa	0,94 g/l
Gasometría	pH 7,39; pCO ₂ 25,9 mmHg; pO ₂ 146 mmHg; BE -8,7 mmol/l; HCO ₃ 15,3 mmol/l
Funcional hepático	Bilirrubina total 1,19 mg/dl; TGO 13 UI/l; TGP 10 UI/l; GGT 105 UI/l; LDH 448 UI/l; Fosfatasa alcalina 383 UI/l; Colinesterasa 2357 UI/l; Proteínas totales 5,2 g/dl; Albúmina 2,2 g/dl; Globulinas 3 UI/l
Estudios de coagulación	Tiempo de protrombina 44,6%; APTT 42,9 seg.; Fibrinógeno 662,2 mg/dl
Examen de orina	Aspecto límpido; Vogel 3; Densidad 1015; pH ácido; Acetona (+); Indicios de albúmina; Algunas células epiteliales planas y leucocitos

Introducción

Las infecciones invasivas por *Pseudomonas aeruginosa* se producen principalmente en pacientes con enfermedades subyacentes que condicionan inmunodepresión y en su mayoría ocurren en el ámbito hospitalario. En ocasiones puede producirse infección adquirida en la comunidad en pacientes previamente sanos. En estos, las infecciones suelen ser localizadas, a nivel cutáneo (foliculitis, celulitis o ectima gangrenoso) sin bacteriemia asociada; o presentarse como formas clínicas graves⁽¹⁻⁴⁾.

Las infecciones severas se acompañan de bacteriemia y compromiso multisistémico. Se destaca en estos casos la asociación de ectima gangrenoso, celulitis perineal, enterocolitis necrotizante y neutropenia^(1,5-7).

La presencia de neutropenia es frecuente en las formas invasivas, constituyendo el factor pronóstico más importante en la mortalidad^(1,3). En algunos pacientes la causa de la neutropenia es evidente (oncológicos en tratamiento inmunosupresor, inmunodeficientes), en tanto en otros no resulta clara. La neutropenia puede deberse entre otras cau-

sas a depresión de la médula ósea secundaria a sepsis, a una enfermedad no diagnosticada previamente (neutropenia cíclica) o estar inducida por medicamentos⁽⁸⁾.

Se presenta el caso clínico de una niña de dos años previamente sana, que desarrolló un shock séptico con evolución fatal, causado por *Pseudomonas aeruginosa*, que presentó una neutropenia severa, asociado a enterocolitis necrotizante y celulitis perineal.

Observación clínica

Una niña sana de 28 meses de edad comenzó, una semana antes de ser admitida al hospital, con fiebre de 40°C sin otros síntomas acompañantes. Se diagnosticó faringitis y recibió antitérmicos derivados de la pirazolona cada 6 h y amoxicilina oral. La fiebre persistió, agregando rechazo del alimento, decaimiento, palidez cutánea, prurito vulvar, disuria, vómitos, disminución de la diuresis y somnolencia.

Al momento de la consulta en el Departamento de Emergencia, presentaba aspecto de toxicidad, sus signos vitales eran: presión arterial 86/60 mm/Hg, frecuencia cardíaca 167 latidos/minuto, SatO₂ 97% respirando al aire, frecuencia respiratoria 60 respiraciones/minuto y temperatura axilar 37,2°C. El peso era de 12,7 kg. Estaba pálida, somnolienta, con tiempo de recoloración prolongado, las mucosas estaban secas y presentaba los ojos hundidos. La piel estaba sana y no presentaba exantema. La auscultación pulmonar evidenciaba disminución de la ventilación en la base del hemitórax derecho; los ruidos cardíacos eran normales. El abdomen estaba distendido, tenso, timpánico y con dolor a nivel de la fosa iliaca derecha; los ruidos hidroaéreos estaban presentes y se palpaba el hígado aumentado de consistencia a 2 cm del reborde costal. Las fosas lumbares estaban libres y el examen genital era normal.

Las medidas terapéuticas iniciales se realizaron en la Unidad de Reanimación y Estabilización del Departamento de Emergencia Pediátrica. Se administró oxígeno y 60 ml/kg de suero fisiológico en una hora. Ante una mala respuesta se procedió a la intubación endotraqueal, asistencia ventilatoria mecánica e infusión de dopamina. Los exámenes de laboratorio (tabla 1) mostraban neutropenia, anemia, acidosis metabólica, hipopotasemia, hipoprotrombinemia, hipoproteinemia con hipoalbuminemia. Se administró por vía intravenosa KCl, concentrado de glóbulos rojos, plasma, suero bicarbonatado 1/6 molar y vitamina K. Dada la presencia de neutropenia severa, se inició tratamiento antibiótico con ceftazidime y ampicilina. Se mantuvo infusión de solución polielectrolítica. Se obtuvieron muestras para hemocultivo y urocultivo.

La radiografía de tórax mostraba los campos pulmonares aireados sin infiltrados y la silueta cardíaca era de aspecto habitual. La ecografía abdominal evidenció he-

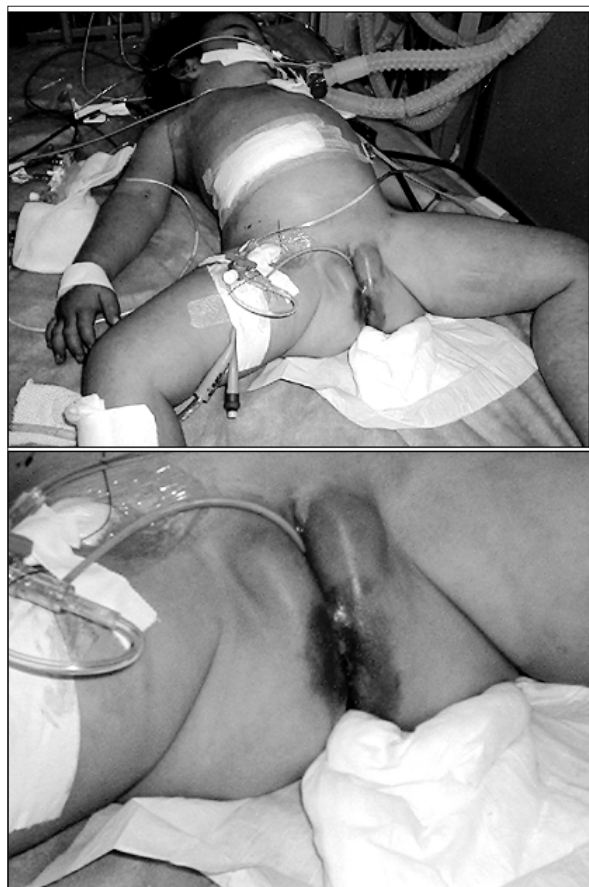


Figura 1. Celulitis perineal, de localización ano-genital, con características de ectima gangrenoso.

patomegalia y a nivel del cuadrante inferior derecho la presencia de una imagen heterogénea, hipoecoica sin gas ni peristaltismo, que impresiona ser intestinal, de causa inflamatoria o por proceso expansivo. El ecocardiograma mostró una falla contráctil moderada.

Se realizó una punción lumbar, el LCR fue de aspecto claro, glucosa 0,89 g/l, proteínas 0,18 g/l, con 6 leucocitos y 700 eritrocitos.

Se realizó vía venosa central subclavia con medida de PVC de 18 cm/H₂O. Persistieron signos de shock, y se utilizaron asociación de drogas cardiovascularmente activas, dobutamina y adrenalina.

Se decidió efectuar laparotomía, a las 12 h del arribo al hospital. Previo a la intervención quirúrgica apareció una pequeña lesión cutánea, a nivel perineal, sobre los labios mayores y margen anal, de color violáceo oscuro, la cual aumentó de tamaño rápidamente en pocas horas (figura 1). En el acto quirúrgico se constataron signos de isquemia a nivel del intestino delgado distal, apéndice, colon y recto, sin necrosis ni perforación. Se realizó apendicectomía.

El aspirado de médula ósea mostró escasa celularidad con ausencia casi total de la serie granulocítica. Se

administró factor estimulante de colonias granulocíticas, inmunoglobulina G polivalente por vía intravenosa y transfusión de concentrado de granulocitos (recuento total de $8,2 \times 10^9$ y volumen de 240 ml).

Se sustituyó el tratamiento antibiótico inicial por vancomicina, metronidazol, fluconazol y meropenem. Se continuó el tratamiento de sostén con reposición de volumen, transfusión de concentrado de glóbulos rojos y plaquetas, corrección de acidosis metabólica, titulación de dosis de fármacos cardiovascularmente activos con agregado de vasodilatadores e inodilatadores y manteniendo sedoanalgesia. La condición clínica de la paciente empeoró, con shock persistente refractario, agregando insuficiencia renal oligúrica. A las 48 h del ingreso al hospital, al proceder a realizar hemodiálisis presentó paro cardiorrespiratorio que no respondió a las medidas de reanimación.

Los cultivos de sangre y de la lesión cutánea perineal desarrollaron *Pseudomonas aeruginosa*, sensible a aminoglucósidos, ceftazidime, cefoperazona, ciprofloxacina, carbapenémicos y resistente a trimetoprim-sulfametoxazol.

La necropsia identificó la causa de la muerte como sepsis por Gram negativos (por cultivo *Pseudomonas aeruginosa*), destacándose como hallazgos la presencia de celulitis perineal, lesiones necrotizantes en recto y colon, abscesos hepáticos, necrosis tubular aguda, áreas de infarto hemorrágico en pulmones y hepato-esplenomegalia. No había evidencias de enfermedad maligna.

Discusión

Las infecciones severas por *Pseudomonas aeruginosa* se presentan habitualmente en pacientes con inmunodepresión (pacientes oncológicos, quemados o que han sido hospitalizados por períodos prolongados) ^(1-4,9); aunque en la literatura se han descrito varios casos en pacientes previamente sanos sin factores de riesgo conocidos ^(1,2,4-7,10-13).

Se consideran como niños previamente sanos los que no tienen historia de hospitalización previa; ni antecedentes que los predispongan a infecciones, como enfermedad maligna, quemaduras, fibrosis quística o inmunodeficiencia; ni factores predisponentes, como catéteres intravasculares, terapia con corticoides o utilización de ventilación mecánica ⁽¹¹⁾. El caso clínico analizado cumplía estos requisitos.

Debe tenerse en cuenta que los antibióticos recomendados para el tratamiento de la sepsis adquirida en la comunidad en niños previamente sanos, no incluyen agentes efectivos para *Pseudomonas aeruginosa*, por lo que detectar signos clínicos o de laboratorio que permitan sospechar esta etiología constituye un factor de gran importancia al momento de establecer un tratamiento empírico ^(5,7,11,16).

El caso clínico analizado presentaba elementos que hicieron presumir la etiología por *Pseudomonas aeruginosa*, como eran la presencia de ectima, neutropenia y manifestaciones gastrointestinales.

Las infecciones invasivas por *Pseudomonas aeruginosa* se asocian frecuentemente a manifestaciones cutáneas características, como el ectima gangrenoso. Esta lesión es un signo poco frecuente pero clásico, que permite plantear el diagnóstico de sepsis por *Pseudomonas aeruginosa* por la sola evaluación clínica. La lesión cutánea típica progresa de una forma característica: edema y eritema, seguido de una bulla central, hemorrágica y después necrótica. Esta secuencia dura aproximadamente 12 horas y las lesiones aparecen generalmente en la región anogenital y glútea, aunque pueden presentarse en otros sectores (tronco, axilas y cara). Cuando compromete los sectores más profundos de la dermis, constituyendo una celulitis, el tejido celular subcutáneo está indurado, de color violáceo y de bordes poco definidos; debiendo drenarse y reseca los tejidos afectados^(1,5,7,11-14). En esta paciente la lesión cutánea tenía todas las características descritas. La presencia del ectima gangrenoso en el curso de sepsis por *Pseudomonas aeruginosa* es más frecuente entre los pacientes inmunocompetentes (con incidencia de hasta 64% en algunas series), que entre los inmunodeprimidos en donde está presente en menos del 5%. Esta diferencia ha sido vinculada a que es necesario cierto grado de inmunocompetencia para que se lleve a cabo el intenso proceso de inflamación y de necrosis hemorrágica que se observa en este tipo de lesión⁽¹²⁾. Aunque el ectima gangrenoso se asocia casi siempre a septicemia, puede en ocasiones presentarse en forma aislada. En estas situaciones se han planteado como factores predisponentes, la maceración de la piel en el área del pañal asociado a la utilización de antibióticos que modifican la flora intestinal^(15,16). El ectima gangrenoso puede ser la forma de presentación de una leucemia linfoblástica aguda⁽¹⁷⁾.

Otro elemento sugestivo de infección por *Pseudomonas aeruginosa* es la presencia de neutropenia, la que también estaba presente en el caso descrito. En una serie de 43 pacientes previamente sanos con sepsis por *Pseudomonas aeruginosa* adquirida en la comunidad, de los cuales 10 murieron, el 57% presentaba neutropenia. En esta serie de pacientes, la incidencia de neutropenia tuvo valor pronóstico puesto que fue notoriamente mayor entre los casos fatales que en los no fatales (90% versus 47%, $p = 0,041$)⁽¹¹⁾. La causa de la neutropenia en pacientes previamente sanos, no ha sido bien aclarada, aunque está ampliamente descrita por diferentes autores^(1,4,5,11,13,18). Se ha sugerido que la elevada frecuencia de neutropenia en la sepsis por *Pseudomonas aeruginosa* está vinculada a un estado neutropénico transitorio producido por toxinas⁽¹³⁾. En ocasiones puede ser manifes-

tación de una alteración inmunológica no diagnosticada previamente, como una neutropenia cíclica⁽¹⁸⁾, o de falla del sistema hematológico en el contexto del compromiso multisistémico de la sepsis.

La agranulocitosis de origen medicamentoso es otra causa a tener en cuenta, sobre todo en pacientes que recibieron antiinflamatorios no esteroideos como los derivados de la pirazolona, fundamentalmente dipirona. Debe tenerse en cuenta que en el caso presentado, la paciente recibió dipirona desde el inicio de la enfermedad, en forma diaria y frecuente. Aunque la asociación entre uso de dipirona y agranulocitosis ha sido ampliamente debatida y no se ha podido establecer un vínculo definitivo, este fármaco no está aprobado para su uso en algunos países. La agranulocitosis es un defecto hematológico grave y se asocia a una mortalidad de 3 a 8%. La agranulocitosis causada por pirazolónicos es excepcional, y el riesgo puede atribuirse a diferencias en las formas de utilización, dosis, duración del tratamiento y uso de fármacos concomitantes^(8,19).

La manifestación gastrointestinal de la sepsis por *Pseudomonas aeruginosa* si bien es poco frecuente y poco entendida en su etiopatogenia, su presencia marca severidad y mal pronóstico. Las manifestaciones pueden ir desde una gastroenteritis leve hasta un compromiso severo de todo el tubo digestivo. La presencia de lesiones isquémicas, necrosis y perforación a nivel de íleon distal, colon y recto ha sido vinculada al punto de partida de la sepsis a nivel gastrointestinal. Algunos pacientes han presentado, antes del inicio del estado septicémico, gastroenteritis y recibieron antibióticos por vía oral, lo que podría favorecer cambios en la flora intestinal que predispongan a esta condición. La presencia de enfermedad necrotizante intestinal exige un tratamiento quirúrgico agresivo. En los pocos casos descritos, la conducta quirúrgica depende de los hallazgos, variando desde la laparotomía exploradora con apendicetomía, desfuncionalización con ileostomía, a resecciones amplias de los sectores comprometidos^(4,7,20). En el caso analizado los hallazgos de la laparotomía no fueron concluyentes en cuanto a la vitalidad intestinal, constatándose en la autopsia lesiones necrotizantes en colon y recto.

Los aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* han sido descritos de múltiples sitios: sangre, piel, materias fecales, ascitis, derrame pleural, líquido cefalorraquídeo, oído, médula ósea, orina, cerebro (absceso)^(1,11). No se encontró en la bibliografía consultada la asociación con abscesos hepáticos, hallazgo de la necropsia del presente caso.

El tratamiento antibiótico recomendado es la utilización de un aminoglucósido asociado a una cefalosporina de tercera generación (ceftazidime)^(21,22). En el caso de nuestra paciente, se inició este régimen terapéutico des-

de el inicio del tratamiento, guiados por la presencia de neutropenia severa detectada en los exámenes iniciales.

Además del tratamiento antibiótico y de sostén del shock séptico, se utilizaron recursos terapéuticos dirigidos a mejorar la neutropenia y la inmunodepresión (factor estimulante de las colonias granulocíticas, inmunoglobulina G de uso intravenoso y transfusión de concentrado de granulocitos)^(23,24).

En suma, la sepsis por *Pseudomonas aeruginosa* adquirida en la comunidad en pacientes previamente sanos es una entidad clínica rara, que debe ser tenida en cuenta cuando están presentes ectima gangrenoso, neutropenia y manifestaciones gastrointestinales. Estos elementos ayudarán a seleccionar los antibióticos adecuados en el tratamiento empírico inicial. Deberá adoptarse una conducta quirúrgica agresiva sobre el aparato gastrointestinal cuando exista compromiso severo del mismo (isquemia-necrosis) y sobre las lesiones cutáneas necróticas para obtener mejores resultados. La relación entre los derivados de la pirazolona y neutropenia, deberá ser tenida en cuenta cuando se utilicen a dosis elevadas y frecuentes.

Referencias bibliográficas

1. **Brady MT.** *Pseudomonas* and related genera. En: Feigin RD, Cherry JD, Demmier GJ, Kaplan SL. Textbook of pediatric infectious diseases. 5ª ed. Philadelphia: Saunders; 2004: 1557-73.
2. **Wu BY, Peng CT, Tsai CH, Chiu HH.** Community-acquired *Pseudomonas aeruginosa* bacteriemia and sepsis in previously healthy infants. Acta Pediatr Taiwan 1999; 40: 233-6.
3. **de Almeida JF, Sztajn bok J, Trostser EJ, Vaz FA.** Case report. *Pseudomonas aeruginosa* septic shock associated with ecthyma gangrenosum in an infant with agammaglobulinemia. Rev Inst Med Trop S Paulo 2002; 44: 167-9.
4. **Yeung CK, Lee KH.** Community acquired fulminant *Pseudomonas* infection of the gastrointestinal tract in previously healthy infants. J Paediatr Child Health 1998; 34: 584-7.
5. **Reymond D, Frey B, Birrer P.** Infection invasive a *Pseudomonas aeruginosa* et *Ecthyma gangrenosum* chez un enfant sans facteurs de risques. Arch Pediatr 1996; 3: 569-72.
6. **Wong SN, Tam AY, Yung RW, Kwan EY, Tsoi NN.** *Pseudomonas* septicaemia in apparently healthy children. Acta Paediatr Scand 1991; 80: 515-20.
7. **Mull CC, Scarfone RJ, Conway D.** Case report. Ecthyma gangrenosum as a manifestation of *Pseudomonas* sepsis in a previously healthy child. Ann Emerg Med 2000; 36: 383-7.
8. **Banchero P, Giachetto G.** Agranulocitosis inducida por medicamentos. Arch Pediatr Urug 2002; 73: 76-9.
9. **Fergie JE, Patrick CC, Lott L.** *Pseudomonas aeruginosa* cellulitis and ecthyma gangrenosum in immunocompromised children. Pediatr Infect Dis J 1991; 10: 496-500.
10. **Tsai MJ, Teng CJ, Teng RJ, Lee PI, Chang MH.** Necrotizing bowel lesions complicated by *Pseudomonas* septicaemia in previously healthy infants. Eur J Pediatr 1996; 155: 216-8.
11. **Huang YC, Lin TY, Wang CH.** Community-acquired *Pseudomonas aeruginosa* sepsis in previously healthy infants and children: analysis of forty-three episodes. Pediatr Infect Dis J. 2002; 21: 1049-52.
12. **Martin-Ancel A, Borque C, del Castillo F.** *Pseudomonas* sepsis in children without previous medical problems. Pediatr Infect Dis J. 1993; 12: 258-60.
13. **Zomorodi A, Wald ER.** Ecthyma gangrenosum: considerations in a previously healthy child. Pediatr Infect Dis J 2002; 21: 1161-4.
14. **Greene SL, Su WP, Muller SA.** Ecthyma gangrenosum: report of clinical, histopathologic, and bacteriologic aspects of eighth cases. J Am Acad Dermatol 1984; 11: 781-7.
15. **Taieb A, Boisseau AM, Sarlangue J, Perel Y, Hehunstre JP, Maleville J.** Gangrenous ecthyma of the diaper area in infants. Ann Pediatr (Paris) 1992; 39: 443-6.
16. **Boisseau AM, Sarlangue J, Perel Y, Hehunstre JP, Taieb A, Melvilla J.** Perineal ecthyma gangrenosum in infancy and early childhood: septicemia and nonsepticemic forms. J Am Acad Dermatol 1992; 27: 415-8.
17. **Leyva M, Vazquez A, Lendinez F, Campos A, Daza A.** Ectima gangrenoso e hiperdiploidia en médula ósea. An Pediatr (Barc) 2005; 62: 592-3.
18. **Grisarasu-Soen G, Lerner-GevaL, Keller N, Berger H, Passwell J, Barziali A.** *Pseudomonas aeruginosa* bacteriemia in children: analysis of trends in prevalence, antibiotic resistance and prognostic factors. Pediatr Infect Dis J 2000; 19: 959-63.
19. **Ibáñez L, Vidal X, Ballarín E, Laporte JR.** Agranulocitosis associated with dipyrone (metamizol). Eur J Clin Pharmacol 2005; 60: 821-9.
20. **Krasna IH, Kurgan A, Noy S.** *Pseudomonas* septicemia; necrotizing bowel lesions (NEC) and skin lesions in a 5-month child. J Pediatr Surg. 1979; 14: 481-2.
21. **Galiana A, Prego J.** Infecciones bacterianas de piel y partes blandas. En: Bello O, Sehabiague G, Prego J, de Leonardis D. Pediatría. Urgencias y Emergencias. 2ª ed. Montevideo: Bibliomédica, 2005: 359-88.
22. **Dufort y Alvarez G.** Infecciones en el paciente oncológico. Neutropenia febril. En: Bello O, Sehabiague G, Prego J, de Leonardis D. Pediatría. Urgencias y Emergencias. 2ª ed. Montevideo: Bibliomédica, 2005: 1131-44.
23. **Lin YW, Adachi S, Watanabe KI, Umeda K, Nakahata T.** Serial granulocyte transfusions as a treatment for sepsis due to multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in a neutropenic patient. J Clin Microbiol 2003; 41: 4892-3.
24. **Miura E, Procianoy RS, Bittar C, Miura CS, Mello C, Christensen RD.** A randomized, double-masked, placebo-controlled trial of recombinant granulocyte-stimulating factor. Administration to preterm infants with the clinical diagnosis of early-onset sepsis. Pediatrics 2001; 107: 30-5.

Correspondencia: Dr. Javier Prego Petit.
Hermanos Ruiz 3427. CP 11700.
Montevideo, Uruguay
E-mail: javier_prego@hotmail.com