

SEPSIS Y PLAQUETOPENIA EN DIABETICO CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA

PM, mujer, 67 años. Historia Clínica 111064. Fecha de ingreso: 01/06/07. Fecha de defunción: 05/07/07. Consulta por astenia, adinamia y convulsiones parciales tónicas.

Antecedentes: Mujer obesa con hipertensión arterial de larga data. Diabetes tipo 2 (15 años de evolución) tratada con glibenclamida. Noviembre 2005: HbA1c 8%. Insuficiencia renal crónica con asimetría renal (riñón derecho: 60 g, izquierdo: 113 g); creatinina 5.2 mg/dl, *clearance* de creatinina 10 ml/min; proteinuria 3.75 g/día. Se plantea hemodiálisis pero la paciente se niega. Estudio del hierro: noviembre 2005: ferremia 61 µg/dl, TIBC 303 µg/dl, saturación 20%, ferritina 127 ng/ml; ESD 105. 3/6/2007: reticulocitos 1.3%, ferremia 27 µg/dl, TIBC 168 µg/dl, saturación transferrina 16%. Litiasis vesicular múltiple.

Enfermedad actual: (Interrogatorio indirecto a familiar). Comienza una semana antes con astenia, adinamia, hiporexia y desorientación témporo-espacial, asociada a náuseas, vómitos y deterioro del ritmo diurético. Medicada con enalapril e hidroclorotiazida. Para esa fecha sufrió una caída con pérdida del tono postural y de la conciencia y traumatismo encéfalo craneano. Fue evaluada en la guardia del Hospital Durand y dada de alta (se desconocen más datos). El día del ingreso presenta episodio de movimientos estereotipados peribucales asociados a contracción tónica de miembros superiores y relajación de esfínteres. Un médico en el domicilio constata dichos movimientos e hipoglucemia de 20 mg/dl. Se traslada la paciente al IDIM.

Examen físico: Tensión arterial: 100/60 mm Hg, FC 100 l/min; frecuencia respiratoria: 18/min, T: 36.3 °C. Dos ruidos en cuatro focos, soplo sistólico 2/6 en foco aórtico, sin edemas, sin ingurgitación yugular, pulsos conservados con soplos a nivel femoral bilateral, dermatitis ocre a predominio izquierdo. Buena entrada de aire bilateral con rales bibasales. Abdomen globoso, blando, depresible, indoloro, RHA +, no hay visceromegalias. Vigil, pupilas isocóricas reactivas, reflejos pupilares conservados, sin alteración de los pares craneales, sin foco motor ni sensitivo, *flapping* presente bilateral. No se puede realizar fondo de ojo porque la paciente no colabora.

Rx tórax: portátil, completa, descentrada, rotada, mal inspirada. Hilos prominentes a predominio derecho, campos pulmonares sin infiltrados.

ECG: Ritmo sinusal, FC 80 l/min, eje - 60°, P 0.08 seg, PR 0.20 seg, QRS 0.14 seg, T picudas en cara anterior e inferior, QT 0.36 seg, QT corregido 0.42 seg.

Laboratorio al ingreso: HTO 29%, HB 9.9 g/dl, GB: 8800/mm³, Na⁺: 132 mEq/l, K⁺: 6.8 mEq/l, Cl⁻: 102 mEq/l, AGAP 16, Delta GAP/delta HCO₃ < 1. Ca²⁺: 0.92 mMol/l, urea: 3.66 g/l, glucemia 0.60 g/l, creatinina 12.8 mg/dl. EAB: FIO₂ 0.21, pO₂ 104 mm Hg, pCO₂ 29 mm Hg, pH, 7.20, HCO₃: 11 mEq/l, SAT: 94%, a/A 0.89, ácido láctico: 0.50 mM/l.

Sedimento de orina: Densidad 1010; pH 5, proteínas++, sangre +, glóbulos blancos: campo cubierto, abundantes eritrocitos, gérmenes y picotios.

Evolución: 01/06/07: Se interna en terapia intensiva por posible síndrome urémico. Valores hemodinámicos estables con registros de hipertensión arterial. Se inicia hemodiálisis de urgencia por catéter femoral derecho. Ritmo diurético residual forzado con furosemida 20 mg cada 6 horas ev (diuresis 600 ml en 24 h.) Se inicia tratamiento con difenilhidantoína por convulsiones interpretadas secundarias a uremia. No repite hipoglucemia. Tratada con ciproflaxacina ev.

02/06/07: Estable hemodinámicamente. Se la traslada a la sala general.

04/06/07: En hemodiálisis, con buena tolerancia. Se suspenden diuréticos. Por aumento del producto fosfocálcico se la trata con calcio como quelante. Urocultivo con flora polimicrobiana.

06/06/07: Proteinuria 1.64 g en 24 h. Se indica alta hospitalaria y seguimiento por ambulatorio que no se concreta por negativa de la paciente a regresar a su domicilio. Se inicia trámite de tercer nivel. Se suspende antibiótico ev luego de 48 h y 5 días de tratamiento vía oral con ciproflaxacina.

07/06/07: Se retira catéter femoral por mal funcionamiento y se coloca catéter yugular posterior derecho.

09/06/07: Se retira catéter por mal funcionamiento.

12/06/07: Evoluciona con asimetría > a 2 cm en miembros inferiores sin signos de Payr ni Hommans. ECG con ritmo auricular caótico y ecodoppler de miembros inferiores con trombosis fémoro poplítea derecha. Recuento de plaquetas de 42 000/mm³ que se interpreta secundaria a dosis de heparina profiláctica. Se suspende heparina y se indica colocación de filtro de vena cava inferior que no se concreta por problemas administrativos.

13/06/07: Presenta fiebre y somnolencia. Se realizan hemocultivos x 2 y urocultivo. Inicia tratamiento con ciproflaxacina por interpretarse foco urinario con urocultivo positivo para *Escherichia coli*.

14/06/07: TAC de cerebro sin signos de enfermedad aguda. Se coloca catéter femoral izquierdo.

15/06/07: Persiste con trombocitopenia, 38 000/mm³. Hemocultivos positivos para *Staphylococcus* en tipificación. Inicia tratamiento con vancomicina 1g ev y cefalotina 1g ev. Persiste con somnolencia interpretado como encefalopatía de origen metabólico.

18/06/07: Tipificación de *Staphylococcus* como metilicina resistente, sensible a cotrimoxazol, teicoplanina y vancomicina. Se suspende la cefalotina. Fiebre persistente a pesar del tratamiento antibiótico. Posible diagnóstico de endocarditis infecciosa. Se solicita ecocardiograma doppler, no realizado. Realiza hemodiálisis por nuevo acceso subclavio. Plaquetopenia: 28 000/mm³.

20/06/07: Colocación de filtro de vena cava inferior en Sanatorio Colegiales bajo infusión de plaquetas.

21/06/07: Mayor deterioro del sensorio, desviación de la mirada hacia la izquierda y abolición de reflejos oculocefálicos. La TAC cerebral muestra hipodensidad en territorio cerebral posterior izquierdo. Se decide en conjunto con la familia, por el pronóstico de la paciente, no realizar maniobras invasivas.

05/07/07: Se constata paro cardiorrespiratorio y defunción a las 14 h.

Discusión radiológica

Dr. Antonio Moreno: Hay dos Rx de tórax tomadas en la terapia intensiva y con un intervalo de 13 días entre ellas. Muestran una normal aireación de ambos campos pulmonares y una área cardiaca aumentada con arco aórtico elongado. En la TAC del 21 de junio es evidente un infarto cerebral que ocupa casi la totalidad del lóbulo occipital izquierdo. Creo que por su extensión y características esto representa un cuadro subagudo, con importante edema en toda la región occipital y con una evolución de unas 72 h. Comprometió toda la arteria cerebral posterior. No hay otros cambios en la fosa posterior y tampoco en el resto de los territorios vasculares. Hay algunas imágenes de aspecto isquémico lacunar en centros semiovais que se ven principalmente en el lado izquierdo.

Discusión clínica

Dr. Ariel Lanza: La paciente tenía insuficiencia renal diagnosticada en 2005, asimetría renal e indicación de hemodiálisis. Era hipertensa y diabética. Se siguió por consultorio externo pero se negaba a realizar hemodiálisis. Se internó por primera vez en el Instituto el 1 de junio de 2007. La discusión de su internación se divide en dos etapas. En la inicial, evoluciona bien. A partir del día 12 aparecen las complicaciones que son las que motivan las discusiones del ateneo. Respecto de la etapa inicial, entre el día 1 y el día 12, ingresa con criterio de diálisis de urgencia por una acidosis metabólica e hiperkalemia. Se auscultaban soplos femorales y tenía *flapping* (asterixis) Luego de un breve ensayo con diuréticos en altas dosis se decide iniciar hemodiálisis de urgencia con muy buena respuesta inicial. Entre el día 7 y 8 tenía una creatinina de 6 mg/dl siendo el valor inicial de 12 mg/dl. Se corrigió el medio interno y la hiperkalemia y se suspendió la diálisis semanal. En el día 12 aparecen las complicaciones de la segunda etapa con la asimetría en miembros inferiores (> a 2 cm). El ecodoppler nos dio el diagnóstico de trombosis venosa profunda desarrollado en la vena femoral derecha. Tenía una llamativa plaquetopenia de 42 000 plaquetas/mm³ desde su ingreso que había sido de 170 000/mm³. Se la trató con ciprofloxacina sospechando un foco urinario positivo para *E.coli*. La segunda complicación es fiebre con hemocultivos positivos para estafilococo y se le administró vancomicina y cefalotina ev. El estafilococo fue tipificado como resistente a la metilicina y por eso se

la trata con vancomicina y ciprofloxacina. Se colocaron 4 catéteres durante la internación y todos fueron reemplazados por problemas derivados de ellos. La siguiente complicación fue la anemia y la plaquetopenia. La cuarta complicación, un accidente cerebrovascular. La quinta complicación, una arritmia auricular inmediatamente posterior a la colocación de filtro de la vena cava inferior, un ritmo auricular caótico. No tenía fibrilación auricular y parece poco probable que haya desarrollado una coagulación intravascular diseminada. El tiempo de Quick era normal y no se dosaron factores de la coagulación. El frotis de sangre periférica mostraba hallazgos compatibles con sepsis con granulaciones y vacuolas en los neutrófilos. No fueron pedidos productos de degradación de fibrinógeno. Es poco probable que exista asociación a coagulación intravascular diseminada.

Es atractiva la posibilidad de una trombocitopenia por heparina porque es usual que esta complicación se observe entre el día 4 y el día 14, intervalo en el cual se desarrollan los anticuerpos que reaccionan contra un complejo que se forma entre el factor plaquetario 4 y la heparina que actúa como estímulo inmunogénico con un cambio conformacional en la molécula que reacciona con estos anticuerpos que se depositan en dos lugares estratégicos: en la membrana plaquetaria con mayor agregación y liberación aumentada del factor plaquetario 4 y en el endotelio produciendo liberación del factor tisular. Esto es lo que explica este tipo de trombocitopenia asociada a heparina que es la tipo 2 inmunológica. En la de tipo 1 el descenso plaquetario es muy leve y transitorio. La anticoagulación es con inhibidores directos de la trombina y la medida inicial es la suspensión de la heparina. La paciente reunía muchos criterios para el diagnóstico de trombocitopenia asociada al uso de heparina. Con esto se completa un *score*. Dos puntos por que el recuento de plaquetas cayó a la mitad. Al día 12 tenía 42 000 plaquetas/mm³ desde un valor normal al inicio. Los recuentos venían bajando: 170 000, 150 000 y 120 000/mm³. Esto es otro criterio que le otorga dos puntos más. Otros dos por la trombosis venosa con un *score* total de 6 puntos de probabilidad clínica de tener esta entidad.

Otras causas de trombocitopenia son la sepsis y la embolia. A partir del día 13 de internación aparece una lesión periférica compatible con lesión embólica. La presencia de una endocarditis bacteriana también se asocia a consumo plaquetario. Considero que la paciente primero tuvo sepsis asociada a catéteres aunque no tenemos cultivos anteriores de los mismos. Otro de los criterios que hablan a favor de este diagnóstico es el *timing* en el cual se desarrollan los microbios ya que aparecen antes en el retro-cultivo y después de unas horas en el cultivo periférico. En ausencia de otro foco clínico, aumenta la probabilidad que los cultivos se asocien a un dispositivo intravascular y el diagnóstico sea una sepsis por catéter. Creo que la paciente tenía una sepsis por estafilococo

asociada a catéter y que el consumo plaquetario podría estar relacionado a la sepsis. En segundo lugar hay una alta probabilidad de una trombocitopenia inducida por heparina, pero este es un diagnóstico que no se va a poder confirmar con los hallazgos de la anatomía patológica. En tercer lugar, es posible el diagnóstico de endocarditis bacteriana por los cultivos positivos. El diagnóstico de trombosis venosa profunda se hizo el día 12 y el filtro se colocó el día 20. Durante esos días la paciente no recibió heparina ni otro tipo de protección y en el medio de ese período desarrolla una arritmia auricular y taquicardia, lo cual creo que aumenta la posibilidad de desarrollar una TVP. Otro hallazgo es la LDH aumentada durante toda la internación, con enzimas hepáticas y bilirrubina normales. Creo que el diagnóstico más probable es el de sepsis y es posible que haya tenido una endocarditis.

Dr. Enrique Dorado: desde la primera consulta ya se sugirió su ingreso inmediato a la hemodiálisis pero la paciente lo rechazó en las sucesivas propuestas. La nefropatía sería por la diabetes porque hacía 15 años que se le había diagnosticado una diabetes de tipo 2 y en la primera consulta se constata un síndrome nefrótico. Hay otros datos que podrían explicar la proteinuria como la obesidad, que podría llevar a una nefropatía primaria asociada o a una nefropatía diabética. Una tercera alternativa, en base a las imágenes ecográficas con asimetría renal y un riñón derecho hipoplásico, es un riñón único hiperfuncionante con cambios degenerativos que condicionaran una glomeruloesclerosis focal y segmentaria secundaria. Considerando los factores de riesgo, la edad y la presencia de soplos femorales, es tentador asumir que tuviese un compromiso vasculorrenal. La posibilidad que el riñón contralateral funcionante tuviese lesiones vasculares es alta, considerando el riesgo en esta paciente. Su ingreso a diálisis fue tardío, lo hizo en presencia de una encefalopatía urémica con un mal control de otros parámetros y de otras complicaciones de la insuficiencia renal. Ingresó anémica a la diálisis, con hiperfosfatemia e hipoalbuminemia, un síndrome urémico, hiperkalemia con acidosis metabólica y anion *gap* elevado. Todos estos factores son de mal pronóstico y alta mortalidad en los primeros tres meses de un tratamiento sustitutivo en pacientes que requieren diálisis en forma crónica. El resto de las complicaciones están relacionadas a la dificultad de obtener accesos vasculares que permitiesen ofrecerle una buena calidad de diálisis en cuanto al tiempo estimado como mínimo para poder resolver su cuadro clínico. A pesar de esto y con recambios permanentes de accesos vasculares, mejora del punto de vista neurológico en la primera etapa de su internación y creo que el síndrome urémico remitió. Debo mencionar que la trombocitopenia por heparina está presente en el 2 al 5% de la población en diálisis crónica con el inconveniente técnico de la dificultad de usar la heparina para evitar los episodios trombóticos que ocurren en el filtro.

La segunda etapa tuvo que ver con un nuevo compromiso neurológico manifestado por hipersomnia a la cual se le agrega el foco neurológico que coincidió con un período sin diálisis ya que se había decidido tomar un compás de espera considerando la mejoría. En la historia se asumía que este deterioro neurológico se relacionaba con la encefalopatía urémica aunque era difícil de discriminar, ya que hay otras causas posibles como la bacteriemia por estafilococo resistente a la meticilina e inclusive un cuadro de infección urinaria. Luego se define el cuadro neurológico a partir de la localización de un foco y de los hallazgos tomográficos. En conclusión, más allá de las complicaciones de internación, el pronóstico de la paciente estaba definido dada su negativa a la diálisis y su tratamiento inadecuado de la diabetes ya que no aceptó la utilización de la insulina.

Dr. Guillermo Liberé: la paciente había consultado a nuestro servicio dos años antes de la internación, fue vista por tres integrantes del servicio con indicaciones de insulino terapia. Desde hace 25 años que era diabética, teniendo en cuenta que la enfermedad de tipo 2 tiene un comienzo de 10 años antes del inicio de sus manifestaciones clínicas. Tenía hemoglobinas glicosiladas superiores al 8% y criterios bioquímicos para el ingreso a hemodiálisis. Se negaba a la insulino terapia y mantenía los fármacos hipoglucemiantes, sulfonilureas, con un comprimido de glibenclámda diario. Esto era insuficiente para su control y, en segundo lugar, era riesgoso por la posibilidad de una hipoglucemia en un paciente añoso con insuficiencia renal crónica medicado con un fármaco potente y vida media prolongada. Uno de los motivos del deterioro neurológico había sido una hipoglucemia de 20 mg%. Es muy posible que el deterioro renal fuese por una nefropatía diabética sumada a la alta probabilidad, por factores concurrentes al síndrome metabólico, de tener nefroangioesclerosis dado que era hipertensa y con dislipemia. Varios trabajos mencionan la demora en meses del inicio del cambio y el agregado de fármacos cuando el paciente está con tratamiento insuficiente y con hemoglobina glicosilada anormal. Las guías europeas y de EE.UU. recomiendan que en el inicio de un tratamiento de un paciente diabético, además de la dieta y el ejercicio físico, se utilice metformina porque es insulina sensibilizador y porque podría detener la progresión de la enfermedad. Cuando los pacientes reciben metformina se tarda, por parte del médico tratante, 27 meses en agregarse un nuevo fármaco. Si al inicio el tratamiento es con sulfonilureas en lugar de metformina, se tarda 35 meses en el agregado de un siguiente fármaco. Esto muestra un grave problema no sólo en la educación diabetológica en los pacientes, sino también en la de los médicos que no insisten en la modificación de todas aquellas estrategias tendientes a mejorar el control metabólico. Ni hablar del inicio de la insulina; en un trabajo español se ha descrito

que los médicos tardan en instituir la insulino terapia hasta doce años. La pregunta es por qué se deben hacer las modificaciones o el agregado de un segundo fármaco. Los fármacos tienen un fracaso secundario, en primer lugar porque la enfermedad es progresiva y este es el nuevo cambio del paradigma. Se pensaba que el único constituyente de la diabetes tipo 2 era la resistencia insulínica y ahora se sabe muy bien que existe deficiencia de función de las células beta con menos del 60% de la masa de las células beta y menos del 50 % de la función pancreática. Un estudio llamado ADOPT mostró que en los pacientes tratados con metformina se tiene un 21% de fracaso a los 5 años, 34 % en los que tratados con sulfonilureas y menos de 15% en los que iniciaron tratamiento con rosiglitazona. Debemos aunar todos los tratamientos farmacológicos, inclusive la insulina en forma precoz, para evitar el deterioro progresivo en estos pacientes.

Dr. Guillermo Benchetrich: El empleo de catéteres transitorios para hemodiálisis aumenta la frecuencia de infecciones y la mortalidad de las mismas. No hay en este caso cultivos de los catéteres o hemocultivos obtenidos por los catéteres. El foco más probable fue asociado a la penetración de la piel de la paciente o las manos del personal. El *Staphylococcus aureus* es la causa más frecuente de bacteriemia en pacientes con hemodiálisis, sobre todo con catéteres transitorios. El riesgo de infección es mayor en estos que en los semi-permanentes o que en las fístulas, donde el riesgo es menor. Cuando se encuentran bacilos Gram negativos se los asocia en general al agua de diálisis pero este no es el caso. La evolución de la sepsis por estafilococos depende mucho del origen del foco, si es removible o no, de la duración de la bacteriemia previa al tratamiento y de la rapidez en la negativización de los hemocultivos. Por la historia clínica el cuadro tenía una semana previa al inicio de los antibióticos, que no es mucho tiempo, y un foco removible que era el catéter, por lo que uno hubiese esperado una buena evolución que no ocurrió. No tenemos hemocultivos de control, estudio que debe hacerse en forma habitual y que antes los hacíamos al séptimo día y en la actualidad se sugiere realizarlo al día 3 de tratamiento, ya que los pacientes que siguen con bacteriemia al 3^{er.} día de tratamiento tienen más complicaciones. El tratamiento empírico que se utiliza es el que usamos aquí y está dado porque la frecuencia de estafilococo resistente a la meticilina es elevada, aunque no tanto como en otros centros. La vancomicina es un pésimo antibiótico para tratar la sepsis por *Staphylococcus aureus* cuando es meticilina sensible. Respecto a la plaquetopenia es un hallazgo frecuente en la sepsis pero no sé si tan marcada. En este caso no había coagulación intravascular diseminada, por lo menos documentada, pero puede haber plaquetopenia sin coagulación intravascular diseminada por lo menos en presencia de una sepsis. Uno hubiese esperado una

mejor evolución del cuadro. Por la evolución clínica no es posible que haya tenido una tromboflebitis séptica: no tuvo manifestaciones pulmonares, como metástasis séptica. En cuanto a la endocarditis, en los últimos guías de tratamiento de sepsis por catéter, en los EE.UU. se recomienda hacer en todos los pacientes un ecodoppler transesofágico ante la presencia de estafilococos, porque se ha visto mucha colonización de las válvulas por este microbio y se producen lesiones menores de 2 mm o mínimas que con el tratamiento de la bacteriemia por catéter se curan. En relación al cuadro neurológico no se descarta que haya sido un foco de cerebritis por el estafilococo.

Dra. Valeria Salutto: El día 14 revisé a la paciente por primera vez. Estaba bradipsíquica, no respondía a los órdenes, dirigía la mirada por momentos y localizaba con miembros superiores y retiraba con miembro inferior izquierdo. Aparentemente en el derecho tenía la TVP. No tenía reflejo de Babinski. El cuadro neurológico impresionaba como una encefalopatía metabólica urémica porque tenía trastornos hidroelectrolíticos y estaba hipoxémica. La fiebre que había desarrollado ese día y una moderada rigidez de nuca podía estar asociada a una meningoencefalitis, un compromiso del sistema nervioso central secundario a la sepsis. La primera tomografía no mostró ninguna alteración pero el día 21 se complica el cuadro neurológico con desviación oculocefálica hacia izquierda. Tenía un coma de origen estructural con desviación oculocefálica y sin respuesta motora. Ante la sospecha de un accidente cerebro vascular se solicita otra TAC que destaca la lesión hipodensa en la fosa posterior con compromiso de todo el lóbulo occipital y el lóbulo temporal exceptuando el polo irrigado por la arteria cerebral media. Cuando la revisé por primera vez, era probable la existencia de un cuadro vascular no evidenciado en la primera tomografía y que se manifestó en la segunda TAC. El compromiso progresivo del estado de conciencia creo que fue por la isquemia, el edema y el compromiso talámico. Al final sufrió un deterioro rostro caudal con Babinski bilateral, permaneciendo en coma. La muerte cerebral ocurrió varios días después. En cuanto a las causas del accidente cerebro vascular, podía ser debido a la plaquetopenia además de la encefalopatía. Al ver la lesión isquémica pensamos que podía ser una cardioembolia, por el territorio afectado, por la arritmia cardíaca con ritmo auricular caótico. También tuvimos en cuenta la posibilidad de una embolia séptica. Resumiendo, creemos que tuvo una encefalopatía de la que se recuperó primero con la diálisis y un periodo sin diálisis en el que vuelve a agravarse el cuadro neurológico con fiebre. Luego sufrió una encefalopatía urémica más una encefalopatía séptica o una meningoencefalitis junto al accidente cerebro vascular de probable causa cardioembólica.

Dr. Fernando Ingallina: podemos pensar en una cardiopatía hipertensiva con hipertrofia del ventrículo izquierdo y un compromiso vascular por la diabetes, sobre todo por la hipertensión arterial, la obesidad y la insuficiencia renal. Si bien el ECG no es marcadamente isquémico es probable que tuviese un grado de afección coronaria difícil de evaluar por la falta de antecedentes. Tampoco tenía intervenciones que nos orienten en este sentido. Había soplos en la arteria femoral de ambos lados. Tenía un esquema terapéutico de prevención secundaria de modo que todos estos factores se habrían agravado en forma espontánea. El ECG tenía alteraciones en la repolarización. Con las enfermedades de esta paciente estos datos son explicables aunque no por enfermedad coronaria. Creo que la T picuda fue por la hiperkalemia. No tenía signos de infarto y podría tener un bloqueo anterior izquierdo y fibrilación auricular. La diabetes produciría de por sí cardiopatías *sui generis* donde hay afectación de los pequeños vasos. A esto podrían contribuir los desórdenes metabólicos, la disfunción neurovegetativa y la alteración en el equilibrio hidroelectrolítico. La fibrilación sería secundaria a un tromboembolismo pulmonar. Desarrolló una sepsis pero no tenemos un ecocardiograma para saber si tenía una endocarditis bacteriana, aunque es muy probable que sí por el cuadro general y los cultivos positivos.

Dra. Malena Molina: el gran planteo fue a los 10 días después de su internación. Después de 5 días sin recuento de plaquetas se observa una caída de 170 000 plaquetas/mm³ a 42 000/mm³, en un contexto en el cual al día 12 aparecen hemocultivos positivos y progresiva neutrofilia. Hay 3 frotis periféricos con evidencia en los neutrófilos de granulaciones y vacuolas. En los últimos 10 días no hay ningún análisis ya que se decidió no hacer más nada. El día de la plaquetopenia se pensó en trombocitopenia por heparina y de acuerdo con el Dr. Lanza, este es un diagnóstico atractivo. En toda persona sin otra causa de plaquetopenia y que ha recibido en los 10 días previos heparina, sobre todo no fraccionada, se debe considerar la posibilidad de trombocitopenia asociada a heparina. En este caso alcanzó unos 5 puntos de criterios a favor de trombocitopenia por heparina, es decir una posibilidad intermedia. También hay que resaltar que es muy difícil confirmar la trombocitopenia por heparina porque los métodos de laboratorio son de muy difícil acceso en la Argentina. Se dice que primero deben descartarse infecciones, pero en realidad en este caso el día que se hizo el planteo teníamos frotis de una sepsis y 24-48 h después hemocultivos positivos para estafilococos meticilino-resistente. Un método confirmatorio retrospectivo es suspender cualquier tipo de heparina tanto fraccionada como de bajo peso molecular y ver que las plaquetas recuperen las cifras pasados 10-14 días. En general el diagnóstico por métodos de laboratorio de anticuerpos

contra el complejo heparina factor plaquetario es retrospectivo. Se suspende la heparina y tiene que pasar a un tratamiento anticoagulante alternativo tenga o no tenga una trombosis instalada. Los tratamientos alternativos son los inhibidores directos de trombina. Hasta este año en la Argentina no tenemos lepirudina que es la más utilizada, ni argatroban, sino que tenemos bivalirudina cuyo uso sólo está aceptado para tiempos cortos como en angioplastia coronaria. En el caso particular de esta paciente se nos había planteado por un lado la dificultad de conseguirla y el costo elevado. Además, en la insuficiencia renal no se pueden usar estos medicamentos quedando sólo el argatroban por su metabolismo hepático. De manera que se decidió la suspensión de heparina con el riesgo que eso conlleva y la colocación de un filtro en la vena cava inferior. La trombocitopenia por heparina es una situación muy protrombótica y está contraindicado el uso de filtros en la vena cava inferior, porque genera más trombosis por debajo del filtro. Si esto no era una trombocitopenia por heparina —en el curso de una sepsis es muy difícil su aceptación— y dado que el último recuento de plaquetas doce días después de la suspensión de heparina estaba en 30 000/mm³, uno tiene que pensar en una trombocitopenia por enfermedades infecciosas de tipo séptico con hemocultivos positivos. Hay estudios de coagulación, el último, siete días después de la trombocitopenia es normal, con lo cual uno descarta la coagulación intravascular diseminada como causa. Sin embargo cuando se va a buscar trombocitopenia en infecciones bacterianas la mayor parte no es por coagulación intravascular diseminada, sino por muchas razones como consumos periféricos, hemofagocitosis en médula, complejos inmunes, etc. La endocarditis bacteriana por estafilococos tiene una alta asociación con trombocitopenias cuando la sepsis compromete las válvulas cardiacas, así como cualquier otro lugar del organismo. Esto produce una importante alteración y estimulación tanto del endotelio como de las plaquetas, teniendo activación endotelial en numerosos territorios del organismo, sea en el corazón y pulmón, con gran afluencia plaquetaria. El endotelio se transforma en una superficie muy protrombótica. Para la trombosis de una vena periférica, trombosis cerebral o trombosis pulmonar, no se necesita tener una trombocitopenia por heparina. Se puede explicar por una sepsis estafilo-resistente a la meticilina y quizá con endocarditis bacteriana. Las trombosis en las trombocitopenias por heparina son más venosas que arteriales y espontáneas. No ocurren en venas cuyo endotelio ha sido lesionado por un catéter y aquí la trombosis fue en una vena con un catéter que no funcionó bien y que fue retirado. Con esa lesión y con los hemocultivos con evidencias de sepsis yo pondría en segundo lugar a la trombocitopenia por heparina. Creo que la eventual endocarditis bacteriana que tiene altísima asociación con la trombocitopenia sostenida sería más causal de este cuadro que la heparina.

Dr. Salomón Muchnik: La paciente tenía *flapping*, un temblor de la muñeca en dorsiflexión, descrito por vez primera por Adams y Foley en el año 1949 y en el que se registran breves y arrítmicas interrupciones de las contracciones musculares voluntarias. Una característica importante para diferenciarlo de otro movimiento es que no aparece en el individuo en coma.

Dr. Ariel Lanza: Por la hipertensión, fue medicada con enalapril en el consultorio ambulatorio y creo que esto ha sido la causa que produjo el deterioro final dado su muy bajo *clearance*.

Dra. Silvia Predari: nosotros aislamos una cepa de *Staphylococcus aureus* en un hemocultivo seriado de dos muestras. Era resistente a la meticilina con la particularidad de actividad recuperada al cotrimoxazol, a la minociclina, a la rifampicina y a los glucopéptidos. Esta cepa ingresó a la institución hace más o menos unos 4 o 5 años y con un perfil de sensibilidad que se corresponde a lo que hoy en día se conoce como el clon cordobés. Nosotros teníamos como endemia el clon brasilero que era mucho más resistente, sensible sólo a los glucopéptidos, es decir a la vancomicina y a la teicoplanina. Esta nueva cepa ha recuperado sensibilidad para algunos antibióticos aunque es más virulenta y tiene mayor capacidad de diseminación en el medio hospitalario y de allí que esta eliminando al clon brasilero. El clon cordobés tiene períodos de actividad y períodos de remisión y una vez ingresado a la institución persiste en forma endémica. Su presencia plantea mayores posibilidades terapéuticas pero es muy fácil su diseminación. La paciente tuvo una infección intrahospitalaria por esta cepa, por inoculación directa extraluminal o endoluminal a través de las manos del personal de salud durante las maniobras de conexión o desconexión.

Dr. Samuel Finkelman: Cuando se le dio una dosis de enalapril uno podría pensar que tenía una hipertensión renino dependiente. En la Rx de tórax no tiene desenrollamiento aórtico. No tenía lesiones coronarias aparentemente, pero sí soplos sobre la femoral. ¿Tendría arterioesclerosis de las carótidas o en el territorio cerebral posterior?

Dr. Gustavo De Feo: Esto parece una crónica de una muerte anunciada. Llegó al instituto con una diabetes muy mal controlada, 8% de hemoglobina glicosilada con proteinuria en rango nefrotico, 10 ml de filtrado y en falla renal avanzada se negó al tratamiento de la diabetes y al tratamiento sustitutivo de la función renal con la hemodiálisis. De allí en adelante vivió dos años y medio. Probablemente la anatomía patológica muestre las lesiones de la diabetes no tratada como base. El final de la historia uno diría que es una secuencia de eventos clínicos que

se fueron combinando. Se generó la encefalopatía y con enalapril o sin enalapril se colocó el catéter que terminó condicionando la trombosis profunda, condicionando el uso de heparina que terminó condicionando la trombocitopenia. Se le debieron colocar catéteres intravenosos que condicionaron la sepsis asociada a los mismos y muy probablemente la endocarditis bacteriana. Tuvo un ACV isquémico que se comprobó en la tomografía computada y uno podría vincularlo con el desarrollo de una endocarditis bacteriana.

Dr. Alfredo Zucchini: Creo que la institución tendría que confeccionar un formulario en el cual el paciente exprese su voluntad y la voluntad es un derecho personal que hay que respetarlo. Es importante que el Comité de ética discuta este punto, que exista el formulario y que se respete. De no ser así tenemos estas circunstancias que se repiten con un elevado costo tanto para la institución como para nosotros.

Discusión anatomopatológica

Dr. Leonardo Paz: En la autopsia los hallazgos sobresalientes fueron, corazón aumentado de tamaño, pesaba 400 g. La serosa estaba opaca y despulida por una pericarditis fibrinosa asociada a la uremia. La enfermedad que la llevó a la muerte fue una endocarditis aguda bacteriana grave de la válvula mitral, con vegetaciones friables blanquecinas y rojizas en valva anteromedial y posterolateral de la válvula mitral (Fig. 1). Estas vegetaciones histológicamente estaban compuestas por material fibrinoide en superficie y en profundidad había colonias de gérmenes Gram + (Fig. 2B). La particularidad de este caso es que al ser gérmenes muy virulentos como son los *Staphylococcus aureus* comprometieron todo el espesor de la válvula mitral, afectando tanto la superficie auricular como ventricular de la válvula y formando un absceso en el anillo valvular previamente calcificado (Fig. 2A).

En el miocardio microscópicamente llamaba la atención la presencia de múltiples embolias fibrinoplaquetarias en distintos estadios de evolución, algunas estaban en la luz, otras incorporadas a la pared y otras en vías de organización, esto se asociaba en sectores a lesiones miocárdicas isquémicas con presencia de miocitólisis y en otros a áreas de fibrosis de pequeños infartos en vías de curación (Fig. 3). Esto tenía más de diez días de evolución y coincide con el momento que apareció la sepsis. No había claramente una miocarditis asociada a estas lesiones embólicas. Había una embolia séptica en la grasa pericárdica del ventrículo izquierdo, un trombo mural séptico en el ventrículo derecho y embolia en seno coronario. Como vemos había un compromiso extenso en todo el corazón.

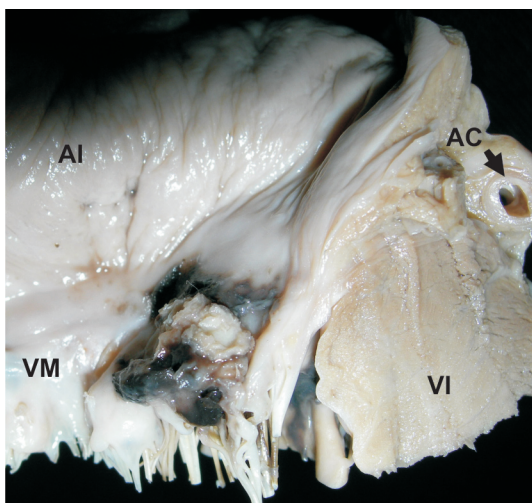
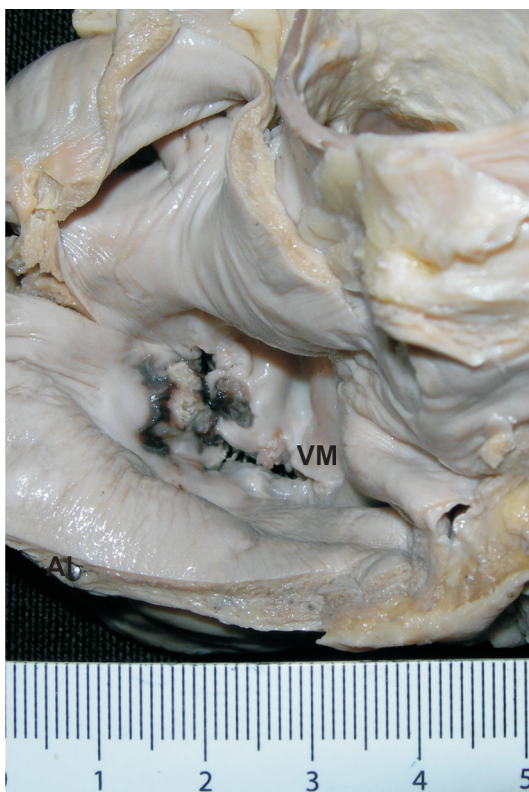


Fig. 1.- Arriba: válvula mitral, cerrada, con vegetaciones, vista desde la aurícula izquierda. Abajo: corte de válvula mitral - valva posterolateral con vegetación. AI= aurícula izquierda. VM= válvula mitral. VI= pared de ventrículo izquierdo. AC= arteria coronaria circunfleja.

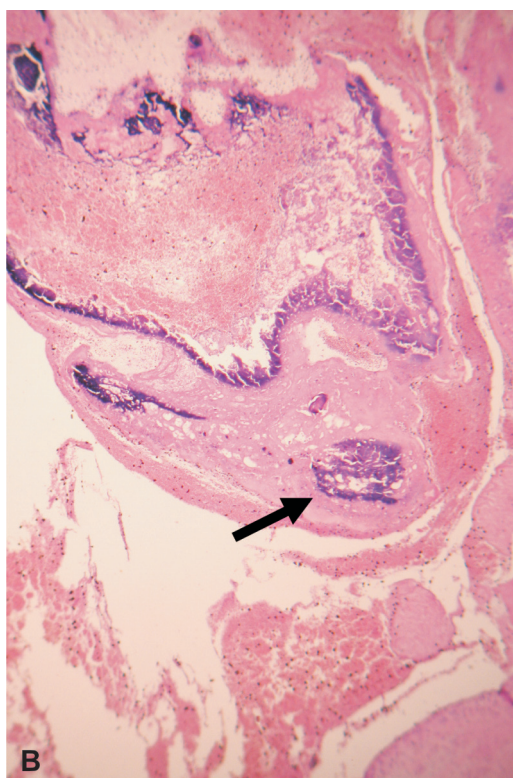
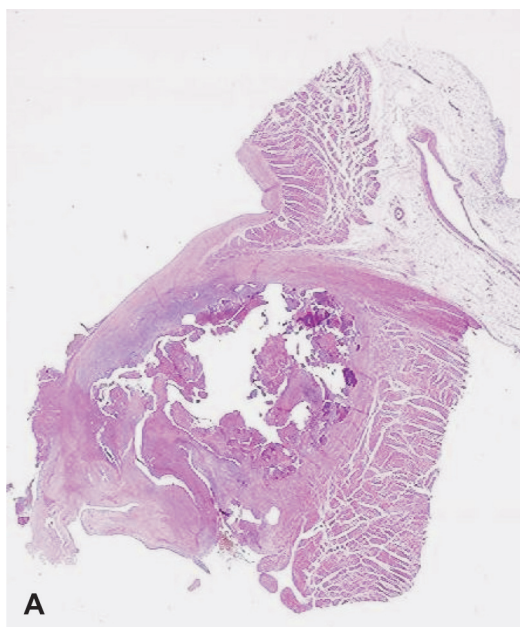


Fig. 2.- (A) Calcificación y absceso del anillo de válvula mitral. HyE 10x. (B) Vegetación: formada por fibrina y acúmulos de gérmenes (Flecha) HyE 100x.

La circulación coronaria era predominantemente derecha, estaban permeables, con aterosclerosis moderada en la arteria circunfleja y descendente anterior, estando la obstrucción máxima en la descendente anterior. En miocardio había además hipertrofia concéntrica de ventrículo izquierdo con un espesor máximo de 18 mm.

Los pulmones tenían una bronconeumonía necrotizante y abscedada con presencia de cocos Gram +. Comprometía el 80% del pulmón derecho respetando parte del lóbulo superior y el 50% del pulmón izquierdo, respetando el lóbulo superior. Tenía enfisema centrolobulillar en ambos lóbulos superiores. El hígado pesaba 1250 g con áreas de congestión y aumento de las células

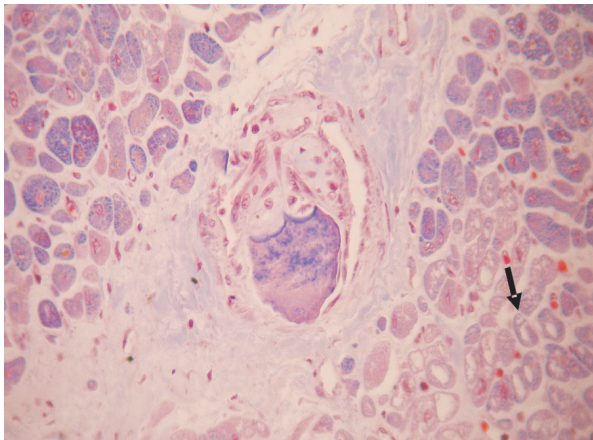


Fig. 3.– Miocardio: Embolia incorporada a la pared asociada a miocitolisis (flecha). Masson 400X.



Fig. 4.– (A) Riñón disminuido de tamaño con superficie externa granular (B) Glomérulo-esclerosis diabética; PAS 400X

inflamatorias en los sinusoides. El bazo pesaba 120 g estaba congestivo, no tenía infartos.

El riñón derecho tenía una ubicación anormal, estaba descendido con un doble sistema arterial y muy disminuido de tamaño, pesaba 90 g. El riñón izquierdo también estaba disminuido de tamaño, pesaba 120 g. En superficie tenían múltiples lesiones cicatrizales correspondientes a la nefroangioesclerosis benigna. Histológicamente correspondían a riñones en estadio terminal por una grave glomeruloesclerosis diabética de tipo nodular o Enfermedad de Kimmelstiel-Wilson (Fig. 4). En la vejiga tenía una grave cistitis con áreas de ulceración.

La vesícula biliar estaba excluida, tenía una colecistitis crónica con gran cantidad de cálculos facetados blanquecinos amarillentos. El útero tenía atrofia quística del endometrio propio de pacientes arias.

Diagnóstico anatómico (A-3361)

Antecedentes de diabetes e hipertensión arterial de larga evolución.

1. Endocarditis aguda bacteriana (Cocos Gram +) de válvula mitral, complicada con absceso en anillo de válvula mitral. Embolias miocárdicas con microinfartos. Embolia de seno coronario. Trombosis séptica en grasa pericárdica de ventrículo izquierdo y pared de ventrículo derecho. Bronconeumonía abscedada por cocos Gram +. Cistitis aguda ulcerada. Signos de sepsis.

2. Riñón en estadio terminal por glomeruloesclerosis diabética. Pericarditis urémica. Aterosclerosis grave y complicada de aorta infrarrenal, moderada de coronarias. Cardiomegalia (400g), hipertrofia concéntrica de ventrículo izquierdo (18mm).

3. Colecistitis crónica. Litiasis vesicular. Atrofia quística endometrial.

El lector interesado puede consultar los siguientes trabajos:

Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 2427-43.

Otis SA, Zehnder JL. Heparin-induced thrombocytopenia: current status and diagnostic challenges. *Am J Hematol* 2010; 85: 700-6.

Boucher H, Miller LG, Razonable RR. Serious infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2010; 51 Suppl 2: S183-97.

Thomson P, Stirling C, Traynor J, Morris S, Mactier R. A prospective observational study of catheter-related bacteraemia and thrombosis in a haemodialysis cohort: univariate and multivariate analyses of risk association. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1596-1604.

Nota: Las Figuras se presentan en color en www.medicinabuenaosaires.com