

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Ciencias de la Salud

Sepsis grave por *S. áureos* en paciente neonatal con diagnóstico diferencial de Enfermedad Granulomatosa Crónica e Inmunodeficiencia Severa Combinada

Caso clínico

Claudio Andrés Cruz Alcívar

Medicina

Trabajo de titulación de pregrado presentado como requisito para la obtención del título de Médico

Quito, 10 de julio del 2019

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ
COLEGIO CIENCIAS DE LA SALUD

HOJA DE CALIFICACIÓN
DE TRABAJO DE TITULACIÓN

Sepsis grave por *S. áureos* en paciente neonatal con diagnóstico diferencial de Enfermedad Granulomatosa Crónica e Inmunodeficiencia Severa Combinada

Claudio Andrés Cruz Alcívar

Calificación:

Nombre del profesor, Título académico: Mateo Pedroza, PhD

Firma del profesor:

Quito, 10 de julio de 2019

Derechos de Autor

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma del estudiante:

Nombre y apellidos:

Claudio Andrés Cruz Alcívar

Código de estudiante:

00104900

C. I.:

1716117658

Lugar, Fecha

Quito, 10 de julio de 2019

RESUMEN

Las infecciones bacterianas en neonatos son bastante comunes, y sin un abordaje diagnóstico y terapéutico adecuado pueden llegar a ser mortales. El presente trabajo describe el caso de un paciente de 28 días de nacido que es traído a la emergencia del Hospital de los Valles con un cuadro de 4 días de evolución de alza térmica y edema de miembro inferior derecho. En el abordaje diagnóstico inicial, se realizó una ecografía de miembros inferiores en donde se evidencia celulitis de lado derecho. El paciente al momento del ingreso ya presenta signos y síntomas de sepsis, la cual se complica y es trasladado a la Unidad de Cuidados Críticos Pediátricos en donde es manejado por varios especialistas y en donde le realizaron pruebas especializadas para descartar patologías inmunológicas por el cuadro tan severo que tuvo el paciente. Es muy importante que los estudiantes de medicina y médicos generales puedan valorar neonatos en la emergencia, reconocer casos de sepsis neonatal y descartar inmunodeficiencias.

Palabras clave: neonato, sepsis, inmunodeficiencias, edema miembro inferior, emergencia.

ABSTRACT

Bacterial infections in neonates are quite common, and without an adequate diagnostic and therapeutic approach they can be fatal. This work describes the case of a 28-day-old patient who is brought to the emergency room of the Hospital de los Valles with a 4-day history of thermal rise and right lower limb edema. In the initial diagnostic approach, an ultrasound of the lower limbs was performed showing cellulitis on the right side. At the time of admission, the patient already had signs and symptoms of sepsis, which got complicated and was transferred to the Pediatric Critical Care Unit where it was handled by several specialists. They performed specialized tests to rule out immunological pathologies, because of the severe clinical manifestations the patient had. It is very important that medical students and general practitioners can assess neonates in the emergency, recognize cases of neonatal sepsis and rule out immunodeficiencies.

Key words: neonate, sepsis, immunodeficiency, lower limb edema, emergency.

TABLA DE CONTENIDO

Caso Clínico

Objetivos	7
Historia Clínica.....	8
Anamnesis.....	9
Examen Físico:.....	11
Exámenes de laboratorio iniciales.....	12
Lista de problemas.....	13
<i>Sepsis neonatal</i>	14
Definición, patogenia, epidemiología y etiología de la sepsis neonatal.....	15
Abordaje y manejo de neonatos con sospecha de infección de tejido blando por <i>S. aureus</i>	17
<i>Inmunodeficiencia severa combinada (IDCS)</i>	19
Definición, patogenia, epidemiología y etiología de la IDCS.....	20
Abordaje y manejo de un neonato con signos y síntomas de IDCS	21
<i>Enfermedad Granulomatosa Crónica (EGC)</i>	24
Definición, patogenia, epidemiología y CGD.....	24
Abordaje y manejo de un neonato con signos y síntomas de CGD.....	25
Evolución del caso clínico.....	27
Exámenes complementarios.....	29
Evolución del paciente y diagnóstico final.....	32
Conclusiones.....	34
Referencias bibliográficas.....	36

CASO CLÍNICO

Objetivos

Objetivo general: Presentar un caso clínico neonatal/inmunológico que tiene varios diagnósticos diferenciales, con la finalidad de crear un aprendizaje médico.

Objetivo (s) específico (s):

1. Evaluar neonatos en emergencia.
2. Reconocer neonatos con infección.
3. Estudiar la inmunodeficiencia primaria

Historia Clínica

Motivo de Consulta: Edema de miembro inferior derecho + alza térmica

Anamnesis

Fecha: 04/08/2015

-Datos de afiliación-

Fecha de nacimiento: 27/07/2015 (22H30)

Edad por FUM: 40 semanas (Recién nacido a término)

Peso al nacimiento: 3250 gramos (Peso adecuado para edad gestacional)

Peso actual: 4365 gramos

Edad actual: 28 días

Fecha de ingreso: 04/08/2015

Datos de la madre:

27 años edad, nacida y residente en Salcedo, casada instrucción superior, católica, grupo sanguíneo O Rh (+). No refiere antecedentes patológicos ni quirúrgicos pasado. No alergias.

Datos del padre:

27 años, nacido y residente en Salcedo, casado, instrucción superior, católico, grupo sanguíneo A Rh (+). No refiere antecedentes patológicos ni quirúrgicos pasado. No alergias.

Antecedes prenatales

Gestas: 1 (actual) Partos: 0 Cesares: 1 Abortos: 0 Hijos vivos: 0

Controles prenatales: 10 realizados en clínica particular en Latacunga. Todos los controles normales.

Ecografías: 8 ecografías realizadas en clínica particular en Latacunga. Todas con reporte normal.

Recibió hierro, vitaminas prenatales y ácido fólico.

VDRL no reactivo, VIH no reactivo, TORCH negativo. Si recibió toxoide antitetánico.

Complicaciones durante el embarazo: infección de vías urinarias a las 8 semanas con tratamiento completo. Preeclampsia diagnosticada la última semana de gestación.

Antecedentes natales:

Bajo normas de asepsia y antisepsia, se realiza cesárea por embarazo de 40 semanas más desproporción cefalopélvica en Hospital de Latacunga. Sin ninguna complicación aparente se recibe RN vivo, masculino con APGAR: al minuto 8 y a los cinco minutos 9.

Peso: 3250 g Talla: 48.5 cm Perímetro cefálico: 36 cm. Edad gestacional por Capurro: 40,2 semanas.

Paraclínica 28/07/2015: Hematocrito: 49% Bilirrubinas: 16.8 Coombs directo negativo. No requiere hospitalización.

Enfermedad actual

Madre refiere que hace aproximadamente 24 horas previo al ingreso del RN presenta malestar general más alza térmica e irritabilidad por lo que acude a clínica particular donde prescriben paracetamol 18 gotas tres veces por día, sin mejoría, hace aproximadamente 8 horas previo al ingreso madre evidencia edema en miembro inferior derecho con dolor al movimiento y a la palpación, paciente persiste con alza térmica de 38,9 C por vía bucal + irritabilidad, motivo el cual acude y se decide su ingreso.

RAS: Erupciones en cuero cabelludo a los 8 días después de la primera vacuna (BCG).

Examen físico de Ingreso

Temperatura: 38,9 C Frecuencia Cardíaca: 172 x min Frecuencia Respiratoria: 52 x min

Saturación Oxígeno: 91% Presión Arterial: 127/60

RN activo, reactivo, irritable al manejo, piel pálida llenado capilar 3 segundos, caliente, cabeza normo cefálica, fontanela anterior normo tensa, ojos apertura ocular espontánea, fosas nasales permeables, pabellón auricular de implantación normal, boca paladar integro en todo su trayecto, cuello simétrico, movilidad conservada, tórax simétrico, expansibilidad conservada, pulmones buena entrada de aire, corazón RsCsRs, no soplos, abdomen, tenso y doloroso a la palpación, no visceromegalia. Genitales externos masculinos, testículos en bolsa escrotal, ano permeable.

Extremidades, miembro inferior derecho: presencia de gran edema desde región inguinal hasta dedos del pie +++/+++ que deja fóvea, piel fría cianótica marmórea, llenado capilar lento 5 – 6 segundos. Pulso poplíteo presente pero débil, distales casi imperceptibles. Movilidad muy dolorosa pero conservada y sensibilidad conservada, reflejos arcaicos presentes.

Exámenes de laboratorio iniciales:

- Biometría hemática
 - WBC: 4.00 mm³ HGB: 6.8 g/dL HCTO: 21.1% MVC: 101 fL
 - Plaquetas: 110 células/mL Neutrófilos: 43.5% Linfocitos: 58.0% Monocitos: 6.5%

- Eosinófilos: 1.9% Basófilos: 0.1%
- PCR: 48
- PCT: 12.45
- Química Sanguínea
 - Urea en suero: 24.5 g/dL Creatinina: 0.2 g/dL Glucosa: 67 g/dL
 - Bilirrubina total: 1.8 g/dL Bilirrubina directa: 0.45
- EMO: Negativo

Exámenes de Imagen iniciales:

- Ecografía miembro inferior derecho
 - Reporte: Trombosis venosa profunda desde vena femoral hasta vena poplítea de MI derecho.

Procedimientos iniciales:

- 2 punciones en MI derecho
 - Primera punción: obstrucción de sangre en volumen aproximado de 5cc.
 - Segunda punción: obstrucción de sangre en volumen aproximado de 1cc.
 - Con esto se descarta absceso y se decide que es una celulitis MI derecho

Tratamiento y procedimientos iniciales:

- Incubadora cerrada para mantener temperatura del RN entre 36 a 36.5 C
- Miembro inferior derecho elevado
- NPO
- Plasma fresco congelado (3/3)

- Paquete globular (2/2)
- Metamizol 45mg IV c/6h
- Terapia antibiótica: Oxacilina 110mg IV c/8h + Gentamicina 17mg IV QD

Diagnóstico inicial:

RN a término + Peso adecuado al nacer + masculino + celulitis en MID + trombosis de vena femoral y poplítea + anemia de origen a determinar + sepsis tardía. Paciente tiene como antecedente de importancia que se le colocó la primera dosis de la vacuna de la Hepatitis B en sitio de la celulitis en MID.

Condición inicial del paciente:

Paciente en condiciones críticas, requiere manejo multidisciplinario por lo que se decide transferencia a hospital de tercer nivel.

Lista de Problemas

Número	Problema	Activo/Pasivo	Cronología
1	Celulitis Miembro inferior derecho	A	04/08/2015
2	Trombosis de vena femoral y poplítea, luego descartado con segundo eco realizado en HDLV 06/08/2015	A/ descartado	04/08/2015
3	Anemia de origen a determinar	A	04/08/2015
4	Neutropenia	A	04/08/2015
5	Trombocitopenia	A	04/08/2015
6	Alza Térmica	A	04/08/2015
7	Edema Miembro inferior derecho +++/+++	A	04/08/2015
8	Sepsis tardía por S. áureos	A	04/08/2015
9	eccema maculo-papular de etiología no determinada	P	Hace 20 días

Diagnósticos diferenciales

1. Bacteriemia y sepsis con foco en miembro superior derecho por una celulitis (1,6,8)
2. Síndrome de Wiskott-Aldrich (9,5,1)
3. Anemia aplásica (4,5,6)
4. Enfermedad Granulosa Crónica (8,4,3)

Sepsis Neonatal

En el periodo neonatal las infecciones locales y sistemáticas son frecuentes por la inmadurez del sistema inmunitario del neonato. El mayor factor contribuyente para que se den las infecciones son las diversas deficiencias del mecanismo de defensa antimicrobiana neonatal (Fowler,2017). La incidencia de sepsis, se estima que se da en 1:1.500 casos en neonatos a término y en 1:250 casos en los neonatos pretérmino (Flower,2017). La sepsis de comienzo tardío, que se da entre los primeros 8 a 28 días de nacido, ocurre con frecuencia en neonatos sanos a término dados de alta con buena evolución clínica (Edwards, 2019). En esta población la sepsis se puede dar por una siembra hematógena que se originó de una infección local. Un ejemplo muy claro de eso es la infección por *S. áureos*, que es la causa más común de bacteriemia adquirida en la comunidad y en el ambiente hospitalario (Edwards, 2019). Un estudio prospectivo realizado en 50 hospitales de Estados Unidos señaló que el 60% de las bacteriemias causadas por *S. áureos* (SAB) se da en el ámbito hospitalario y el 40% restante es adquirido en la comunidad (Fowler,2017). Se conoce que la SAB comienza con una infección localizada; la cual puede ser por infecciones de tejido blando, piel, hueso o una neumonía. Las SAB pediátricas tiene una incidencia de 6 a 20 casos por cada 100,000 personas y a nivel hospitalario es de 1.5 a 3.5 casos de cada 1000 admisiones al hospital (Fowler,2017). Los factores de riesgo más comunes son: los dispositivos intravasculares, enfermedad respiratoria y heridas quirúrgicas. El SAB puede tener complicaciones muy graves para el paciente como, por ejemplo: sepsis, síndrome de shock toxico, neumonía, efusión pleural, entre otras. Por esta

razón la detección temprana y su tratamiento inmediato son óptimos para la recuperación total del paciente pediátrico (Fowler, 2017).

El día 09/Agosto/2015 hemocultivo aisló: Estafilococo áureos. Muestra tomada el 06/Agosto/2015

Abordaje y manejo de neonatos con sospecha de infección de tejido blando por .S áureos

El abordaje y evaluación clínica de un neonato con sospecha de infección bacteriana de piel y tejido blando (SSTI) por S. áureos se enfoca en buscar o identificar alguna infección sistémica y estar pendientes de las manifestaciones clínicas (Kaplan, 2018). Los síntomas y signos sistémicos que tenemos que tener en cuenta son los siguientes: fiebre con temperaturas mayores o iguales a 38° C, hipotermia con temperaturas menores a 35° C, apariencia de enfermo, irritabilidad y mala alimentación. En relación a la evaluación de laboratorio debemos obtener muestras purulentas (si es el caso) para realizar tinción Gram, cultivo y antibiograma (Kaplan, 2018). Una vez que se ha identificado que la infección es sistémica, se debe hospitalizar al neonato y comenzar con una terapia antimicrobiana empírica parenteral. El siguiente grafico resume la terapica antibiotica a utilizar:

Régimen preferido
<ul style="list-style-type: none"> • Uno de los siguientes <ul style="list-style-type: none"> - Nafcilina u oxacilina 150 a 200 mg/kg IV por día en 4 dosis (12g/día dosis máxima diaria, o - Cefazolina 100 a 150 mg/kg IV por día en 3 dosis (6g/día dosis máxima diaria)
Regímenes alternos
<ul style="list-style-type: none"> • Solo para infantes que no toleren las penicilinas o cefalosporinas <ul style="list-style-type: none"> - Vancomicina 60 mg/kg IV por día en 4 dosis (6g/día dosis máxima diaria)
<ul style="list-style-type: none"> • Solo para infantes que no puedan tolerar antibióticos derivados de la penicilina y que sean susceptibles a la clindamicina y que no tenga endocarditis o bacteriemia aguda: <ul style="list-style-type: none"> - Clindamicina 40mg/kg IV por día en 3 a 4 dosis (2.7g/día dosis máxima diaria)
<ul style="list-style-type: none"> • Para infantes con infecciones poli bacterianas que incluyan MSSA <ul style="list-style-type: none"> - Ampicilina-sulbactam 200mg/kg IV por día en 4 dosis (8g/día dosis máxima diaria)

Gráfico 1. Terapia sugestiva para el tratamiento de bacteremia por *Estafilococo áureo* susceptible a a metilicina (Kaplan.2018).

El siguiente algoritmo (Figura .1) nos da una pauta de cómo tratar a un neonato en el que sospechamos una infección de piel o tejido blando cuando este tiene o no lesiones pustulares o tiene manifestaciones sistémicas. En relación con la duración total del tratamiento, esto depende de la evaluación clínica del paciente. Un esquema de 7 a 14 días es adecuado si es que no se da ninguna otra complicación. En infecciones complicadas se requiere por lo menos 4 semanas de tratamiento (Kaplan, 2018).

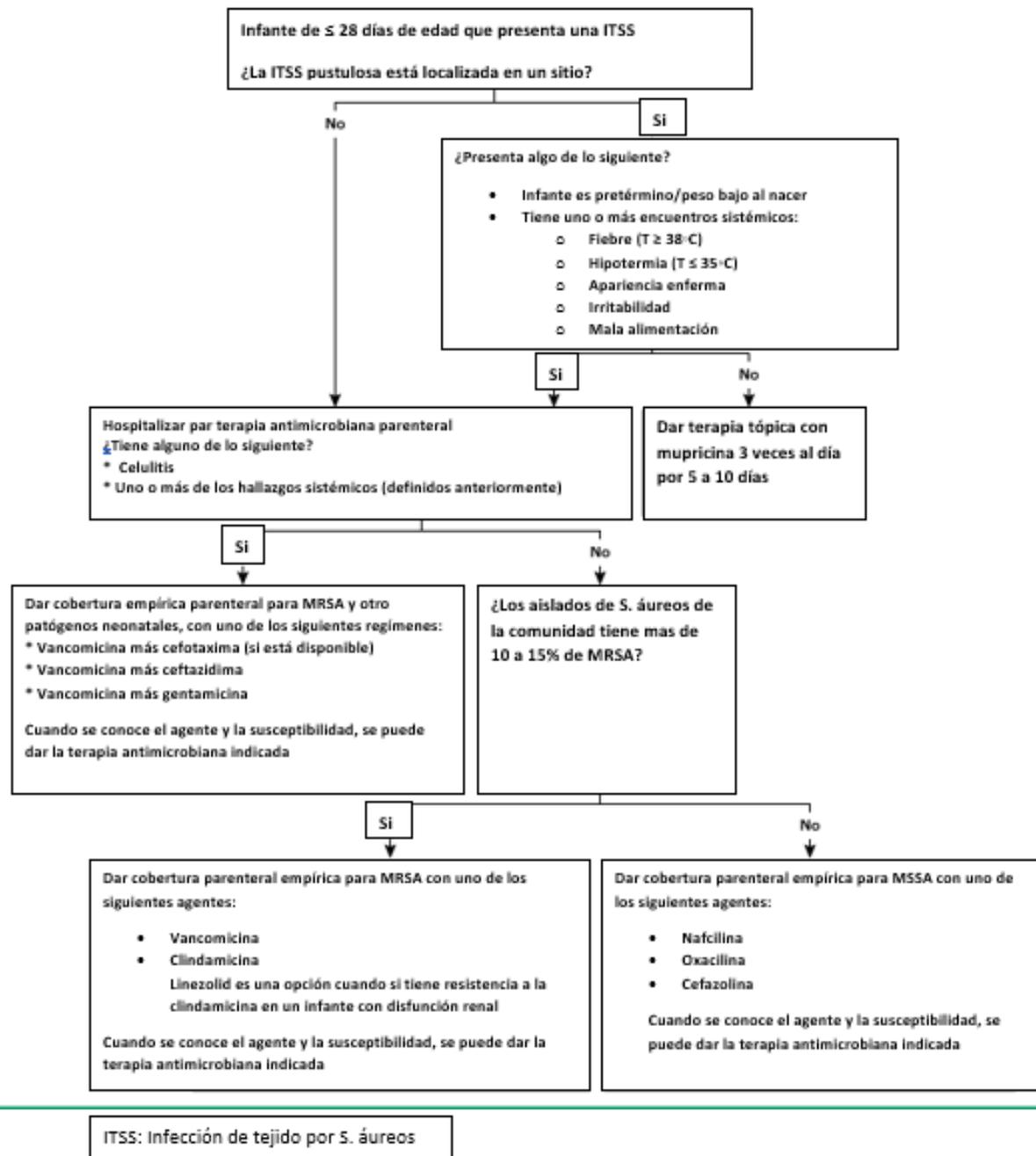


Figura .1: Algoritmo para el abordaje sugestivo de la terapia antimicrobiana inicial para la sospecha de infecciones de piel y tejido blando por *S. áureos* en infantes menores o igual a 28 días de nacidos (Kaplan, 2018).

Evolución del paciente:

09/Agosto/2015

Paciente entra a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos en la cual permanece 25 días.

Resumen de evolución de la UCIP:

- Se intuba por aumento de dificultad respiratoria con score de Downes de 7.
- Hace neumotórax bilateral el cual cede con colocación de 4 tubos torácicos.
- Se realizaron 2 toracotomías en la UCIP: 11 de agosto: toracotomía + decorticación + lobectomía inferior izquierda. 13 de agosto: toracotomía + decorticación + lobectomía inferior derecha.
- Ecocardiograma: reporta dilatación de las cámaras derechas e hipertensión pulmonar.
- Permanece con sedación con fentanilo y midazolam.
- 20/agosto/2015: de secreción traqueal se aisló: P. aeruginosa.
- 25/agosto/2015: de tejido pulmonar: Estafilococo áureos cepa productora de MRSA. Sensible a la vancomicina.

Por cuadro tan crítico, especialistas encargados del paciente deciden realizar pruebas de carácter inmunológico para descartar que se trate de alguna inmunodeficiencia.

Inmunodeficiencia severa combinada (IDCS)

El término inmunodeficiencia primaria indica toda una gama de enfermedades que se da por defectos heredados del sistema inmune. La inmunodeficiencia se da o es el resultado de defectos en uno o más componentes de la inmunidad adquirida o innata (Bonilla, 2018). Estas están caracterizadas por dar infecciones oportunistas, recurrentes o recidivantes que potencialmente puede ser mortales. Aunque las inmunodeficiencias primarias son poco frecuentes, son una causa muy importante de enfermedad crónica, morbilidad y mortalidad (Bonilla, 2018). En pacientes que tiene alto riesgo de muerte por infecciones abrumadoras en su primer año de vida, se puede considerar que tengan alguna variable de la Inmunodeficiencia severa combinada (IDCS) (Bonilla, 2018). La IDCS se considera un grupo de enfermedades heterogéneas que provienen de un desbalance en el desarrollo y función de la inmunidad humoral y celular, es decir de células B y células T. La incidencia de estas enfermedades es de 1 caso por cada 58,000 nacimientos. En la patogénesis de este síndrome encontramos que existen mutaciones en genes que tienen productos finales que son críticos para el desarrollo y función normal de células B y células T (Bonilla, 2018). Se debe clasificar al IDCS dependiendo al gen o defecto molecular específico que se identifique, como por ejemplo el IDCS ligado al cromosoma X es el tipo más común y la mutación se encuentra en el gen IL2RG (gen codificador para el receptor gama de interleucina 2). Existe sintomatología clásica para las personas que tiene IDCS y estas son: infecciones recurrentes, fracaso para prosperar y diarrea crónica) (Bonilla, 2018). Clínicamente podemos ver que los pacientes con esta patología tienen candidiasis mucocutánea persistente, infecciones oportunistas (*P. jirovecii*), infecciones muy severas o fatales causada por organismos de

vacunas atenuadas (BCG, varicela, polio) y las infecciones por patógenos virales comunes casi siempre son mortales (CMV, RSV, HSV, EBV, VZV) (Bonilla, 2018).

Abordaje de un neonato con signos y síntomas de IDCS

Para el correcto abordaje primero se evalúan los factores de riesgo que están asociados con el incremento de dar a luz a un infante con una inmunodeficiencia (Stiehm, 2017). Estos son los factores que pueden incrementar el riesgo de inmunodeficiencia: historia de inmunodeficiencia o muerte temprana, etnicidad, consanguinidad, infección materna (perinatal, aguda o crónica), hipertensión, enfermedad autoinmune, uso de medicamentos inmunosupresores, parto pretérmino y pequeño para la edad gestacional (Stiehm, 2017). Además, existen los factores que no afecten directamente al sistema inmune y estos son los siguientes: género masculino, cuidado prenatal inadecuado, enfermedad materna, uso de medicamentos inmunosupresores durante el embarazo y problemas no inmunológicos que pongan en peligro la salud de neonato (ej. Defecto anatómico, enfermedad metabólica, defecto cardíaco (Stiehm, 2017). Existen algunos signos y síntomas sugestivos de inmunodeficiencia que tenemos que estar pendientes, estos incluyen: distensión abdominal, petequias, melena, sangrando, alopecia, anormalidades pigmentarias, rash cutáneo, anormalidades de la mucosa (ej. Ulceraciones, lesión en boca), linfa adenopatía, hepatoesplenomegalia, infección dado por vacunas vivas, diarrea crónica, infección en cualquier lugar y separación tardía del cordón umbilical (Stiehm, 2017). Si alguno de estos

signos y síntomas está presente en nuestro paciente tenemos que pensar o sospechar que se puede tratar de una inmunodeficiencia.

Abordaje de laboratorio

Para una evaluación inicial de laboratorio debemos tener por lo menos dos factores de riesgo para inmunodeficiencia (Heimall,2017). El screening inicial debe incluir un conteo completo de sangre (CBC) con diferenciales y niveles de inmunoglobulinas. Para identificar infecciones activas pedimos biomarcadores de inflamación sistémica (proteína C reactiva y IL-6). En el CBC con diferencial podemos encontrar lo siguiente:

- Leucopenia (conteo células blancas WBC < 4000 células/mL). Leucocitosis (WBC >12,000 células/mL). Estos dos estados celulares indican la presencia de infección (Verbsky,2019).
- La linfopenia se define como el conteo total de linfocitos <2500 células/mL en infantes. Este valor es sugestivo de algún defecto en células B y/o T. El valor normal al nacimiento es de >5000 células/mL (Verbsky,2019).
- En relación con los valores de neutrófilos: un conteo de neutrófilos de 1000 a 1500 células/mL es una neutropenia leve, un conteo de 500 a 1000 células/mL corresponde a una neutropenia moderada y un conteo < 500 células/mL es una neutropenia severa. Cuando el conteo es <100 células/mL amenaza la vida del

infante. La neutropenia en un recién nacido puede ser el resultado de un desorden primario de los fagocitos, enterocolitis necrotizante, desordenes autoinmunes maternos y sepsis (Verbsky,2019).

- La trombocitopenia puede estar relacionada directamente a una inmunodeficiencia primaria o asociado a una infección. La trombocitosis está relacionada o es sugestiva de un estado inflamatorio crónico (Verbsky,2019).

Para pacientes quienes presentan anemia, trombocitopenia (plaquetas <100,000 células/mL) o conteos diferenciales anormales necesitan investigación adicional (Verbsky,2019).

Para excluir enfermedades sistémicas y evaluar una probable infección usamos las siguientes pruebas de laboratorio:

- Uro análisis (EMO & uro cultivo)
- Para evaluar infección en neonato o madre usamos cultivos, titulación de anticuerpos, proteína C reactiva y polimerasa de reacción en cadena (PCR) (Verbsky,2019).
- Química sanguínea: glucosa, electrolitos, creatinina, BUN, pruebas de función hepática, inmunoglobulinas y albumina (Verbsky,2019).
- Estudio de imagen en los sitios de donde se sospecha la infección o patología (ej. ausencia de la sombra del timo en pacientes con linfopenia) (Verbsky,2019).

Estudios intermedios

Si es que se tuvo uno o más estudios iniciales anormales se deben realizar evaluaciones adicionales (Verbsky,2019). La citometría de flujo y otros exámenes de rango intermedio usualmente van a excluir o sugerir el diagnóstico de un recién nacido con inmunodeficiencia o dar la pauta para realizar los siguientes exámenes en relación con un posible diagnóstico definitivo. Los exámenes avanzados deberían ser realizados por inmunólogos especialista una vez que el paciente sea referido a alguno de estos especialistas (Verbsky,2019).

Citometría de flujo

La citometría de flujo es una herramienta esencial para el diagnóstico de inmunodeficiencias primarias. La enumeración de subconjuntos de linfocitos se puede determinar midiendo la expresión de ciertas moléculas de la superficie celular. Este examen es usado con frecuencia para el análisis celular para determinar las características, tales como: granularidad, tamaño, expresión de proteínas celulares y viabilidad (Verbsky,2019).

Tratamiento y prognosis

La terapia curativa para todas las formas de IDCS es el trasplante de células hematopoyéticas. Las infecciones virales son la causa principal de muerte en pacientes con IDCS antes y en los primeros meses de trasplante. Los virus que con más frecuencia están implicados son: el Adenovirus, el CMV y el EBV. En relación con la prognosis la IDCS es fatal, con un aumento en el primer año de vida a menos que se haga un trasplante de médula exitoso. Si se logra hacer el trasplante antes de los 3 meses y medio de edad y si el paciente no tiene infección, el porcentaje de supervivencia es el 96% (Bonilla, 2017).

Enfermedad Granulomatosa Crónica (EGC)

La enfermedad granulomatosa crónica es una condición heterogénea genética caracterizada por infecciones bacterianas y fúngicas recurrentes que amenazan la vida y formación de granulomas. Epidemiológicamente esta enfermedad tiene una incidencia de 1 caso por cada 200.000 nacimientos y la mayoría de sus mutaciones están ligadas al cromosoma X, dándonos a entender que los afectados casi en su totalidad son los varones (Holland, 2018). La EGC se caracteriza por un defecto en NADPH (nicotina mida adenina dinucleótido fosfato) oxidasa de los fagocitos en la cual los neutrófilos, monocitos y macrófagos pierden la habilidad de destruir cierto tipo de microorganismos. Además, se conoce que la mutación en esta patología va a dar como resultado la pérdida o inactivación de una de las subunidades del complejo NADPH oxidasa. Los fagocitos usan el NADPH para formar especies reactivas de oxígeno (ROS), especialmente el superóxido que luego se va a convertir en peróxido de hidrogeno, que a su vez interactúa con la mieloperoxidasa del fagosoma del neutrófilo (Holland,2018). Todo este proceso tiene como finalidad la formación de proteasas incluyendo la elastasa y la catepsina G que tienen como función la destrucción de microorganismo fagocitados (ingeridos). Las infecciones que van a sufrir los pacientes que tienen esta enfermedad es por microorganismos catalasa positivos; es decir, todos los patógenos fúngicos y la mayoría de las bacterias (Holland,2018). Anatómicamente los sitios más afectados por infecciones en estos pacientes son: el hígado, los ganglios linfáticos, los pulmones y la piel. Entre los patógenos que conllevan a una infección severa están: *Aspergillus spp.*, *S. áureos*, *Serratia marcescens* y *Nocardia spp* (Holland, 2018).

Abordaje de un neonato con signos y síntomas de EGC

Los pacientes que sufren esta enfermedad generalmente presentan infecciones a repetición por bacterias y hongos, pero además pueden presentar falta de crecimiento, curación anormal de heridas, dermatitis infecciosa, y diarrea. En el examen físicos pacientes con EGC pueden presentar esplenomegalia, linfadenitis y hepatomegalia (Holland, 2018). Las infecciones bacterianas suelen ser sintomáticas con aumento moderado de leucocitos y fiebre. Por el otro lado, las infecciones fúngicas están asociadas a una fiebre de menor intensidad y un menor conteo de leucocitos. Cabe recalcar que los pacientes que tiene esta patología tienen respuesta normal a infecciones virales. Las manifestaciones clínicas más comunes y serias son las siguientes: neumonía, abscesos (piel, tejido y órganos), adenitis supurativa, osteomielitis, bacteriemia/fungemia e infecciones superficiales de la piel (celulitis/impétigo) (Holland, 2018). Además de las manifestaciones infecciosas, esta enfermedad también se caracteriza por la formación de granulomas en varios órganos, enfermedad crónica pulmonar y desordenes autoinmunes. En relación con la formación de granulomas, estos pueden afectar cualquiera visera hueca y son bastante problemáticos en los sistemas gastrointestinal y urinario. No se conoce las razones por la cual se forman granulomas en esta enfermedad, pero se puede atribuir a la falta de degradar señales inflamatorias y a la falta de degradar células apoptóticas que pueden llevar a un estado de inflamación persistente y exuberante (Holland, 2018).

Abordaje de Laboratorio

Los valores anormales en exámenes de laboratorio de rutina están asociados a esta enfermedad, pero no son un requisito para su diagnóstico.

- Hipogammaglobulinemia (esto puede ser el resultado de la inflamación crónica)
- Anemia de enfermedad crónica
- Bajo número de células B de memoria circulantes
- Elevación de la velocidad de sedimentación globular (ESR) y proteína C reactiva

Diagnostico

Para los pacientes que tiene la sospecha de tener EGC inicialmente tiene que ser sometidos a pruebas de función de neutrófilos. Si es que se dan resultados positivos, estos tendrán que someterse a pruebas complementarias, como por ejemplo a un estudio genotípico (Holland, 2018). El examen de elección es la prueba de DHR (Prueba de la Dihidrorodamina 123), el cual tiene bastante objetividad, es fácil de usar, pueden diferenciar entre el tipo que es ligado al cromosoma X y el autosómico y puede detectar a los portadores. Este examen consiste en que el derivado no fluorescente de rodamina (DHR) es cogido por los fagocitos y oxidado a un producto verde fluorescente por medio de la NADPH oxidasa (Holland, 2018).

Tratamiento y prognosis.

El manejo de esta patología se basa en realizar un diagnóstico y tratamiento a la infecciosa agresivo. Los pilares fundamentales del tratamiento de CGD son: profilaxis antibacteriana y fúngica de por vida, diagnóstico temprano de infección y manejo agresivo a las complicaciones infecciosas (Holland, 2018). El antibiótico de elección es el Trimetoprim-sulfametoxazol en dosis de 5mg/kg/día dividido en dos dosis diarias. El antifúngico de elección es el Itraconazol en dosis de 5mg/kg en solución oral administrado una vez al día (Holland, 2018). Las manifestaciones inflamatorias pueden ser tratadas con terapias a largo plazo con corticoides y antiinflamatorios. La cura definitiva para esta enfermedad es el trasplante de células hematopoyéticas (Holland, 2018). Históricamente la prognosis de esta enfermedad ha cambiado positivamente y esto ha sido posible gracias al uso de por vida de las profilaxis antimicrobianas disponibles. La estadística marca que pacientes con EGC puede vivir una vida normal por lo menos hasta los 40 años y esto va a seguir aumentando con el avance y establecimiento de nuevos esquemas de tratamiento (Holland, 2018).

Evolución de Caso Clínico

Pase a piso 31/agosto/2015

- Se retira a sedación progresivamente sin complicaciones después de 10 días.
- Desarrollo síndrome de abstinencia, tratado con Lorazepam y buprenorfina con respuesta favorable.
- Se logra la extubación el 23/agosto/2015, es decir 8 días antes que se dé el alta de la UCIP

- Abdomen suave, depresible, no doloroso a la palpación. Con sonda nasogástrica, que tolera hasta 30ml/hora.
- Función renal conservada. Creatinina 0.18 y aclaramiento de 118. Micción espontánea.

Plan

- Aumento progresivo de la alimentación
- Fraccionar cada 3 horas las tomas
- Terapia de deglución
- Antibioticoterapia.
- Seguimiento por Neurología Pediátrica
- Neurorrehabilitación
- Seguimiento por Oftalmología.

Exámenes complementarios

Lo más interesante de este caso clínico fueron las pruebas inmunológicas que se realizaron al paciente para descartar enfermedades muy severas como lo es la Inmunodeficiencia severa combinada y la Enfermedad granulomatosa crónica. Por el cuadro clínico casi fatal que tuvo este neonato se tuvieron que descartar estas dos enfermedades como diagnósticos diferenciales. A continuación, se exhibirán los resultados de cada prueba realizada

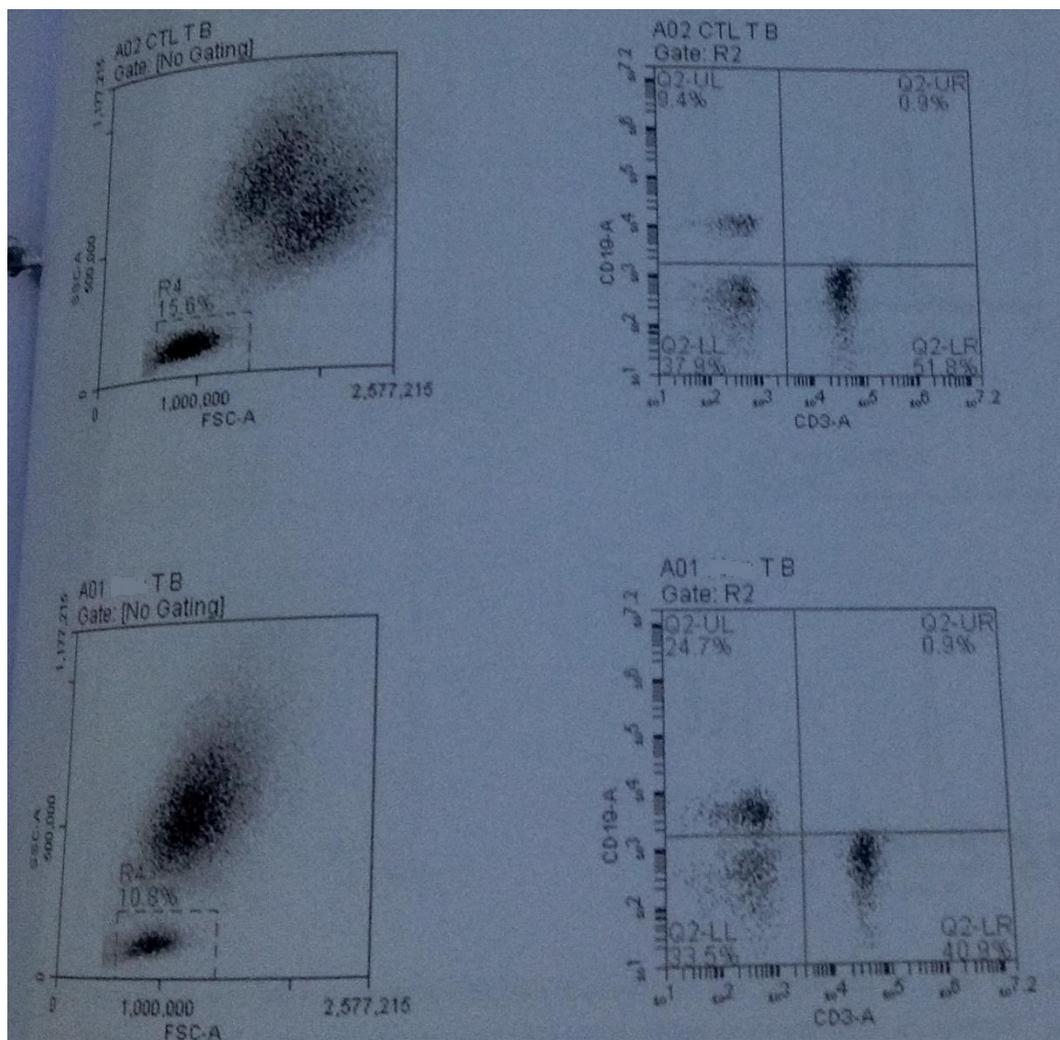


Figura 2. Citometría de Flujo. Células T (CD3+) y células B (CD19+). Valores en rangos normales. Muestra: Sangre periférica en EDTA. Fecha: 12 de agosto de 2015.

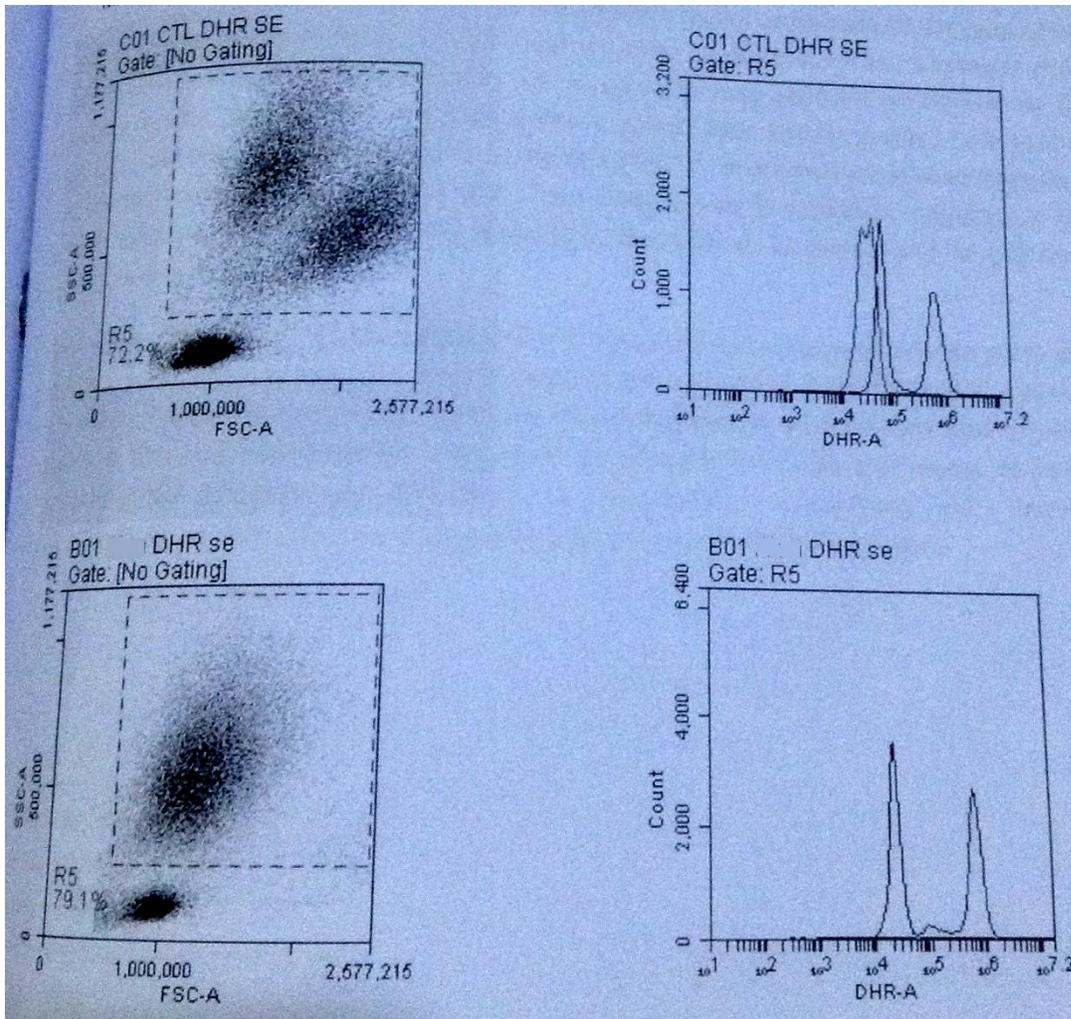


Figura 3. Marcación con DHR. Los resultados muestran que la explosión respiratoria de los neutrófilos en el paciente es normal. Tipo de muestra: sangre periférica en EDTA. Fecha: 12 de agosto del 2015.

Interpretación de exámenes inmunológicos realizados: Aunque los resultados hagan poco probables estos diagnósticos, no se debe descartar la posibilidad de otra inmunodeficiencia no descrita o una manifestación atípica de alguna de las otras 200 inmunodeficiencias descritas.

Evolución del paciente y diagnóstico final

Paciente sale del UCIP a piso el 31 de agosto de 2015 en donde se encuentra afebril, hidratado, activo/reactivo. Durante hospitalización con buena evolución clínica, se completa antibiótico (Piperacilina-tazobactam) por 10 días. Reactantes de fase aguda negativos, además presencia de anemia normocítica hipocrómica por lo que se inicia administración de suplementos de hierro. Presenta dificultad para la alimentación por falta de fuerza durante la succión de seno materno. Se coloca sonda nasogástrica para suplir alimentación, se realiza terapia de deglución diaria y la alimentación de seno materno mejora por lo que se retira la sonda nasogástrica del 08/09/2015. Se evidencia presencia de aftas blancas en mucosa oral por lo que se receta nistatina 1ml VO cada 6 horas. Resonancia magnética solicitada por el neuropediatría para planificar su egreso se encuentra normal por lo que se decide su manejo ambulatorio.

10/09/2015

Paciente se encuentra afebril, hidratado, activo/reactivo, con alimentación adecuada. Permanece estable y se da el alta con indicaciones.

Indicaciones

- Continuar con rehabilitación física y terapia de estimulación temprana
- Medicamentos: Vitaminas ACVIT 5 gotas VO QD. Ferrum 5 gotas VO QD. Nistatina 1ml VO cada 8 horas.
- Dieta: seno materno a demanda por succión cada 3 horas.
- Actividad. Adecuada para la edad

Diagnósticos finales

- Celulitis
- Neumonía
- Sepsis por *S. áureos*
- Meningitis
- Neumotórax
- Anemia

Conclusiones

Este caso sin duda alguna tuvo una evolución muy rápida y agresiva que si no hubiera sido tratada en un hospital de tercer nivel el resultado final del paciente hubiera sido muy diferente. El paciente al haber tenido un cuadro tan severo en él que se tuvo que descartar inmunodeficiencias primarias, que son patologías poco comunes, nos indica lo complejo que fue el manejo clínico, quirúrgico, farmacológico y terapéutico del paciente. Al analizar este caso creo que manejo que se dio al paciente fue el adecuado. Aunque tuvo que ser transferido desde la aparición de los primeros síntomas a una unidad médica de tercer nivel. Esto puede ser un poco complicado ya que la evaluación de un infante o neonato puede ser muy inespecífica ya que los síntomas y signos pueden ser muy similares en un cuadro clínico severo o en un resfriado común. Es muy importante el reconocimiento de signos y síntomas de alarma tempranamente para así poder tener un buen plan terapéutico y evitar que el paciente se complique. Yo creo que el plan de tratamiento que se realizó en el Hospital de los Valles fue crítico para que el paciente salga bien de su cuadro clínico que en muchos casos hubiera sido fatal. Personalmente creo que al estar presente en el hospital mientras este paciente estuvo ahí e involucrarme en su caso fue algo sumamente gratificante. Poder a ver apreciado en el estado que llegó y como fue luchando cada día para salir adelante es algo único. Ver como los doctores al realizar un trabajo multidisciplinario pudieron salvar una vida fue un momento único en la formación de mi carrera. Por último, quiero dejar como mensaje que no nos tomemos a la ligera la buena práctica de realizar una historia clínica o hacer un examen físico completo, ya que no todos los pacientes tienen lo mismo y

algunos se pueden complicar y hasta llegar a la muerte. Que este caso también nos sirva de lección para nunca rendirnos y seguir luchando con todas las fuerzas como lo hizo este paciente.

Referencias bibliográficas

1. Bonilla, F. (2016). Hematopoietic cell transplantation for primary immunodeficiency. *UpToDate*, 1-7.
2. Bonilla, F. (2018). Severe combined immunodeficiency (SCID): An overview. *UpToDate*, 1-6.
3. Fowler, V. G. (2017). Staphylococcus aureus bacteremia in children: Epidemiology and clinical features. *UpToDate*, 1-8.
4. Holland, S. (2018). Chronic granulomatous disease: Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis. *UpToDate*, 1-9.
5. Holland, S. (2018). Chronic granulomatous disease: Treatment and prognosis. *UpToDate*, 1-8.
6. Kaplan, S. (2017). Staphylococcus aureus bacteremia in children: Management and outcome. *UpToDate*, 1-5.
7. Marcdante, K. (2015). *Nelson Pediatría esencial*. Barcelona: ELSEVIER.
8. Stiehm, R. (2017). Recognition of immunodeficiency in the newborn period. *UpToDate*, 1-5.
9. Heimall, J. (2018). Severe combined immunodeficiency (SCID): An overview. *UpToDate*, 1-8.
10. Kaplan, S. (2018). Suspected Staphylococcus aureus and streptococcal skin and soft tissue infections in neonates: Evaluation and management. *UpToDate*, 1-10.
11. Verbsky, J. (2019). Flow cytometry for the diagnosis of primary immunodeficiencies. *UpToDate*, 4-10.

12. Stiehm, R. (2018). Recognition of immunodeficiency in the first three months of life. *UpToDate*, 1-8.

13. Edwards, M. (2019). Clinical features, evaluation, and diagnosis of sepsis in term and late preterm infants. *UpToDate*, 1-6.