

## Gangrena simétrica periférica asociada a norepinefrina en una paciente con urosepsis por *Escherichia coli*

### *Symmetrical Peripheral Gangrene associated to norepinephrine in a patient with urosepsis due to Escherichia coli*

Dr. Omar Fernando Bolaños Toro; <sup>I</sup> Dra. Lina María Saldarriaga Rivera; <sup>II</sup> Dr. Julián Eduardo Forero Gómez; <sup>II</sup> Dr. John Alexander Alzate Piedrahita. <sup>II</sup>

I. Universidad Tecnológica de Pereira. Pereira, Risaralda, Colombia.

II. Hospital Universitario San Jorge. Pereira, Colombia.

#### RESUMEN

**Fundamento:** la gangrena simétrica periférica es una complicación devastadora del uso de norepinefrina en pacientes muy enfermos, caracterizada por isquemia con distribución acral en ausencia de obstrucción de grandes vasos.

**Objetivo:** resaltar la relevancia de una complicación rara de un medicamento de uso común y una enfermedad frecuente.

**Caso clínico:** paciente femenina de 36 años de edad con antecedente de urolitiasis, ingresó a urgencias con choque séptico secundario a pielonefritis aguda. Fue trasladada a la unidad de cuidados intensivos donde se inicia tratamiento antibiótico, ventilación mecánica y soporte vasopresor con norepinefrina. Cuatro días después presenta cianosis progresiva de las cuatro extremidades donde evoluciona a una necrosis simétrica periférica. Los cultivos revelaron la presencia de *Escherichia coli* de patrón usual. Ante la aparición de anemia y trombocitopenia severas se sospechó una coagulación intravascular diseminada. La paciente recibió manejo inicial con plasmaféresis y pulsos de corticoides con poca respuesta, donde se delimitó la necrosis en la región acral. Por último requirió amputación de los dedos. Los estudios realizados descartaron otras causas posibles con diagnóstico final de gangrena simétrica periférica asociada a un medicamento vasopresor.

**Conclusiones:** se presentó el caso de una paciente con necrosis distal en el contexto de un cuadro de urosepsis con múltiples factores de riesgo para su presencia (sepsis severa, uso de norepinefrina, infección por *Escherichia coli*). No se descarta el rol fisiopatológico de la endotoxemia por

*Escherichia coli* como un factor contribuyente para su presentación.

**DeCS:** GANGRENA; NOREPINEFRINA; ESCHERICHIA COLI; ADULTO; INFORMES DE CASOS.

---

## ABSTRACT

**Background:** symmetrical peripheral gangrene is a devastating complication associated with norepinephrine use in critically ill patients, characterized for ischemia of acral distribution in absence of large vessel obstruction.

**Objective:** to underscore the relevance of a rare complication to a medication of common use and a frequent disease.

**Clinical case:** a thirty-six-year-old woman with history of urolithiasis was admitted to the emergency room for septic shock secondary to acute pyelonephritis. She was transferred to the intensive care unit where antimicrobial therapy, mechanical ventilation and vasopressor support with norepinephrine was given. Four days later, progressive cyanosis of the four limbs became apparent, evolving to symmetrical peripheral gangrene. Cultures revealed the presence of a usual resistance pattern *Escherichia coli*. Given the presence of severe anemia and thrombocytopenia, disseminated intravascular coagulation was suspected. A poor response was observed in the patient as she underwent plasmapheresis and glucocorticoid pulse therapy, limiting necrosis to acral regions of the limbs. In the end required amputation of the digits. The laboratory studies rule out other possible etiologies leading to a final diagnosis of SPG associated to vasopressor support.

**Discussion:** symmetrical peripheral gangrene is one of the complications of disseminated intravascular coagulation that is potentiated by the presence of severe sepsis and use of vasopressors such as norepinephrine. The only therapy available is treating the underlying cause, vigorous reanimation trying to maintain tissue perfusion and finally the amputation of the extremities when gangrene establishes.

**Conclusion:** a case of digital necrosis in the context of urosepsis is presented. Multiple risk factors were present (severe sepsis, norepinephrine use, *Escherichia coli* infection). *Escherichia coli* endotoxemia may have a physiopathological role in these cases.

**DeCS:** GANGRENE; NOREPINEPHRINE; ESCHERICHIA COLI; ADULT; CASE REPORTS.

---

## INTRODUCCIÓN

La gangrena simétrica periférica (GSP) es infrecuente y puede ser causada por múltiples causas entre las que se encuentran alteraciones como: la coagulación intravascular diseminada (CID), crioglobulinemia, quemaduras, púrpura fulminans, púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), uso de drogas como la cocaína, cho-

que séptico y cardiogénico.<sup>1</sup> De forma adicional el uso de dopamina y norepinefrina en dosis altas o prolongadas en el manejo del choque también se han asociado con esta enfermedad, sin dejar de reconocer que una reanimación inadecuada con bajo aporte hídrico o una reacción idiosincrática puede favorecer su aparición

a dosis usuales.<sup>2,3</sup>

Se describe la evolución de una paciente con urolitiasis como único antecedente quien en el contexto de una urosepsis severa secundaria a *E. coli*, con requerimiento de vasopresores presenta necrosis distal en todos los dedos de las cuatro extremidades, además de cofosis para resaltar la presentación de una complicación rara de un medicamento de uso común y una enfermedad frecuente.

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 36 años de edad, mestiza, auxiliar de enfermería, que ingresó al servicio de urgencias por dolor lumbar irradiado a flanco derecho de cinco días de evolución, asociado a episodios de fiebre y vómito, sin sangre ni bilis. El único antecedente personal encontrado fue urolitiasis bilateral diagnosticada por ecografía dos meses antes. En la revisión por sistemas no refirió fenómeno de Raynaud o dolor articular. Al examen físico de ingreso presentaba taquicardia y cifras tensionales elevadas, percusión renal y punto pieloureteral del lado derecho positivos, dirigido de manera inicial como un cuadro de urolitiasis y manejada con analgesia. Se le realizó una ecografía abdominal que evidenció colelitiasis sin signos de colecistitis y nefrolitiasis bilateral asociada a hidronefrosis derecha grado I. El hemograma de ingreso reveló leucocitosis con neutrofilia y el uroanálisis fue sugestivo de infección.

A las 20 horas del ingreso la paciente se tornó pálida y diaforética, hipotensa, taquicárdica y manifestó dificultad respiratoria. El electrocardiograma reportó taquicardia sinusal sin otras alteraciones, la gasometría arterial acidosis metabólica severa con hiperlactatemia y la radio-

grafía de tórax fue normal. La paciente empeora de manera rápida a pesar de reanimación hídrica, siguió hipotensa por lo cual se inicia cubrimiento antibiótico de amplio espectro y se traslada a unidad de cuidados intensivos (UCI). Allí requiere soporte con norepinefrina y se decide intubar por falla respiratoria. Hacia el tercer día se obtiene reporte de urocultivo y hemocultivo positivos para *Escherichia coli* de patrón usual. Durante la estancia en UCI ante la persistencia de choque refractario se adiciona manejo con dobutamina y realiza un ecocardiograma transtorácico que reveló una función del ventrículo izquierdo del 34 %, ventrículo derecho de manera ligera dilatado e hipertensión pulmonar leve. El dímero D se encontró >10 000 ng/mL por lo cual se sospechó tromboembolismo pulmonar e inició tratamiento con heparina de bajo peso molecular.

El extendido de sangre periférica mostró esquistocitos y el hemograma de control evidencia leucocitosis persistente además de trombocitopenia severa por lo cual fue transfundida con plasma fresco congelado y plaquetas; se midieron los niveles de lactato deshidrogenasa (LDH) que se encontraban elevados en 1 953 U/L (313-618); se solicitaron un coombs directo que fue débil positivo (0,5+), fibrinógeno que fue normal en 357 mg/dL (200-400) y unos reticulocitos corregidos en 1,88 %. Tras cuatro días de admisión, las falanges distales de las cuatro extremidades se ven cianóticas y frías, al séptimo día se aprecia necrosis que compromete las falanges distales y medias de los dedos en las cuatro extremidades (figuras 1 y 2).

La ecografía Doppler de vasos arteriales de cuatro extremidades reportó flujo arterial y venoso distal presente. Luego la paciente presen-

ta mejoría, se titulan de forma progresiva los vasopresores y la paciente logra ser extubada, se demuestra hipoacusia severa bilateral de nuevo inicio tras el retiro de la sedación.

Ante la presunción diagnóstica de crioglobulinemia tipo I asociada a síndrome de hiperviscosidad se inició manejo con plasmaféresis y pulsos de metilprednisolona IV por tres días. Con este manejo hubo mejoría parcial de la hipoacusia, resolución de la trombocitopenia y delimitación de la zona de necrosis acral. Otros diagnósticos diferenciales que se tuvieron en cuenta fueron CID, microangiopatía

trombótica, leucemia de células B grandes y la posible reacción adversa a vasopresores (norepinefrina). La prueba de crioglobulinas fue realizada en varias ocasiones con resultado negativo. Otros paraclínicos como VIH, hepatitis C, hepatitis B y crioaglutininas resultaron negativos. Los niveles de complemento C4 fueron: 123 mg/dl (90-180) y C3: 25 mg/dl (10-40), el panel de autoinmunidad y la electroforesis de proteínas se describen a continuación; también se le realizó un estudio de médula ósea que fue normal (tabla 1).



**Figura 1.** Necrosis acral de dedos de las manos



**Figura 2.** Necrosis acral de dedos de los pies

**Tabla 1.** Estudios analíticos

Panel de autoinmunidad	
Antitrombina III por IDR	21,1 mg/dL (12-23)
Anticuerpos anti-DNA (doble cadena) por IFI	No reactivos
Anticuerpos anti citoplasma de neutrófilos por IFI	No reactivos
Patrón pANCA	Negativo
Patrón cANCA	Negativo
Anticuerpos anti cardiolipina IgA por EIA	1,65 UGPL/mL (Negativo)
Anticuerpos anti cardiolipina IgM por EIA	16 UGPL/mL (Negativo)
Anticuerpos anti cardiolipina IgG por EIA	0,16 UGPL/mL (Negativo)
Anticuerpos anti fosfolípidos IgG	
Beta 2 glicoproteína (B2-GP 1)	Menor de 10 UGPL/mL (Normal)
Cardiolipina (con B2-GP 1)	Menor de 10 UGPL/mL (Normal)
Fosfatidil serina (con B2-GP 1)	Menor de 10 UGPL/mL (Normal)
Fosfatidil inositol (con B2-GP 1)	Menor de 10 UGPL/mL (Normal)
Ácido fosfatídico (con B2-GP 1)	Menor de 10 UGPL/mL (Normal)
Anticuerpos anti fosfolípidos IgM	Menor de 10 UGPL/mL (Normal)
Beta 2 glicoproteína (B2-GP 1)	Menor de 10 UGPL/mL (Normal)
Cardiolipina (con B2-GP 1)	Menor de 10 UGPL/mL (Normal)
Fosfatidil serina (con B2-GP 1)	Menor de 10 UGPL/mL (Normal)
Fosfatidil inositol (con B2-GP 1)	Menor de 10 UGPL/mL (Normal)
Ácido fosfatídico (con B2-GP 1)	Menor de 10 UGPL/mL (Normal)
Inmunoglobulina G por IDR	1 544 mg/dL
Inmunoglobulina M por IDR	225 mg/dL
Electroforesis de proteínas	
Orina	Banda única de albumina (100 %)
Suero:	Proteínas totales: 62 g/L
Gammapatía de tipo policlonal.	Albumina: 44 % Alfa 1: 0,9 % Alfa 2: 12 % Beta 1: 7 % Beta 2: 5,8 % Gamma: 21 %
Cadenas livianas - kappa suero	10,9 g/L (6,29-13)

Abreviaturas: IDR: inmunodifusión radial. DNA: ácido desoxirribonucleico. IFI: inmunofluorescencia indirecta. pANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo perinuclear. cANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo citoplasmáticos. IgA: inmunoglobulina A. IgM: inmunoglobulina M. IgG: inmunoglobulina G. EIA: enzimoimmunoensayo. mg: miligramos. dL: decilitro. UGPL: g: gramos. L: litro.

Luego de salir de UCI la paciente requirió remodelación en falanges de manos y amputación bilateral en miembros inferiores a nivel del antepié, debido a la necrosis digital instaurada. En el posoperatorio presentó infección en muñón de miembro inferior derecho, que se resolvió tras la aplicación de antibiótico y desbridamiento quirúrgico. La biopsia realizada de las falanges amputadas reveló necrosis isquémica con zonas de infiltración polimorfonuclear, edema endotelial y fragmentación nuclear, secundaria a vasculitis leucocitoclástica

de pequeños y medianos vasos. Por último la paciente fue dada de alta con seguimiento multidisciplinar y fisioterapia.

## DISCUSIÓN

De acuerdo con la descripción de Warkentin TE,<sup>1</sup> existen dos tipos de síndromes asociados a microtrombosis con isquemia de extremidades, la gangrena venosa de extremidades y la gangrena simétrica periférica (GSP). Las dos son manifestaciones de CID que pueden verse



modificadas o agravadas por otros factores como uso de warfarina, trombosis venosa, hipotensión o uso de vasopresores.<sup>1,4</sup> La GSP es un fenómeno poco frecuente y constituye una emergencia médica que tiene una mortalidad de hasta el 40 %, fue descrita en 1891 por Hutchinson y se caracteriza por el daño isquémico con distribución acral que progresa a gangrena simétrica en ausencia de obstrucción de grandes vasos. En la GSP es usual, se comprometen de dos y hasta las cuatro extremidades de manera simétrica en general sin trombosis venosa profunda. Puede cursar con compromiso acral de otros sitios como nariz, labios, orejas y genitales.<sup>6</sup>

El primer signo de compromiso en GSP es la fiebre, seguida de frialdad marcada, palidez, cianosis, dolor y restricción a la movilidad de las regiones distales. La gangrena aparece 24-48 horas después y aparentan ser lesiones causadas por frío extremo.

La autoamputación digital puede ocurrir, aunque necrosis extensas requieren desbridamiento quirúrgico con o sin amputación. La necrosis isquémica de las extremidades suele comprometer los miembros inferiores antes que los superiores; en un cuarto de los pacientes se necesita amputación de los cuatro miembros.<sup>7</sup>

La causa de la GSP es variable y puede o no estar en relación a procesos infecciosos. Dentro de las causas no infecciosas se han descrito choque hipovolémico, lupus eritematoso sistémico, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, crioglobulinemia tipo I, esclerosis sistémica, embolismo pulmonar, deficiencia de proteína C, enfermedad de células falciformes, falla renal aguda, uso de vasopresores, en especial a dosis altas;<sup>2,3</sup> anemia hemolítica adquirida y enfermedades neoplásicas como enfermedad

de Hodgking y cáncer de pulmón de células pequeñas. En el caso de la paciente, la crioglobulinemia fue una de las consideraciones, tratada de forma empírica con plasmaféresis. Las crioglobulinas de tipo I se relacionan con patologías hematológicas (linfoma o mieloma) o con gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI). Las crioglobulinas mixtas se asocian en la mayoría de los casos al virus de hepatitis C y con menos frecuencia, a enfermedades autoinmunes (lupus, síndrome de Sjögren) o hemopatía linfoide.<sup>8,9</sup> Todas estas enfermedades fueron descartadas. Otros factores que van en contra de este diagnóstico son la ausencia crioglobulinas, no tener hepatitis C y la no disminución en los niveles de complemento.

Entre las causas infecciosas se ha asociado diferentes patógenos como a *E. coli*, *meningococo*, *P Klebsiella*, *Salmonella paratyphi*, *Proteus*, *Pasteurella*, *Rubeola*, malaria, dengue y tuberculosis diseminada.<sup>10, 11</sup>

En la revisión se encontró un caso similar de GSP asociado a urosepsis por *E. coli*, donde los autores concluyeron que el uso de vasopresores fue la causa.<sup>12</sup> En este tipo de enfermedad la septicemia y la falla cardíaca son los desórdenes subyacentes más comunes en asociación a acidosis metabólica.

En la fisiopatología de esta enfermedad existe una falla de los sistemas anticoagulantes naturales, la proteína C (crucial para regulación de trombina en la microvasculatura) y el sistema de antitrombina (catalizado por heparina exógena y sulfato de heparán endógeno ligado al endotelio). Esto explica por qué los factores de riesgo para la microtrombosis incluyen el uso de warfarina (antagonista de la vitamina K), la disfunción o insuficiencia hepática (el hígado

sintetiza la proteína C) y la deficiencia de anti-trombina.<sup>1</sup> El presente caso reúne criterios diagnósticos para CID como son trombocitopenia, elevación de los productos de degradación de la fibrina y tiempos de coagulación prolongados.

Para el caso de la paciente es difícil precisar con exactitud, cuál fue la causa ya que presenta varias alteraciones que podrían explicar el cuadro, tales como: hipoperfusión, requerimiento de vasopresores a dosis altas y choque séptico secundario a infección urinaria por *E. coli*.

El uso de norepinefrina a dosis altas puede tener efecto vasoespástico en lechos vasculares distales y resultar en GSP. En pacientes con alteraciones del sistema fibrinolítico (como en la CID) la necrosis puede presentarse a dosis habituales.

En el estudio histológico se documentó la presencia de vasculitis leucocitoclástica. Este hallazgo no es específico de una enfermedad y múltiples factores etiológicos se han asociado. Dentro de estos se incluyen fármacos, infecciones, alimentos, enfermedades autoinmunes, enfermedades vasculares del colágeno y tumores malignos.<sup>13</sup>

En el caso de la paciente se descartó la trombocitopenia inducida por heparina (HIT), por una puntuación 4T inferior a tres, la cual tiene un alto valor predictivo negativo.<sup>14</sup> El papel de la *E coli* en la patogénesis de la enfermedad se ha asociado a una disminución de la viabilidad de los neutrófilos y un aumento en el nivel de apoptosis.<sup>15</sup>

No existe un tratamiento definitivo para GSP aparte de la amputación que puede ser diferida hasta que el paciente se encuentre estable, se recomienda el manejo de las condiciones des-

encadenantes como la sepsis y la CID con el objetivo final de modular la respuesta inflamatoria y la consecuente disfunción endotelial.

## CONCLUSIONES

Se presentó el caso de una paciente con necrosis distal en el contexto de un cuadro de urosepsis con múltiples factores de riesgo para su presencia (sepsis severa, uso de norepinefrina, infección por *Escherichia coli*. No se descarta el rol fisiopatológico de la endotoxemia por *Escherichia coli* como un factor contribuyente para su presentación.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Warkentin TE. Ischemic limb gangrene with pulses. *N Engl J Med*. 2015;373(7):642-55.
2. Han KOT ACh, Tet Sen H. Four limb amputations due to peripheral gangrene from inotrope use- Case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep*. 2015;14:63-65.
3. Jiang LT JL, Chang HR. Symmetrical peripheral gangrene in sepsis after treatment with inotropes. *Tzu Chi Med J*. 2017;29(2):121-124.
4. Warkentin TE, Cook RJ, Sarode R, Sloane DA, Crowther MA. Warfarin-induced venous limb ischemia/gangrene complicating cancer: a novel and clinically distinct syndrome. *Blood*. 2015;126(4):486-93.
5. Rintala E, Kauppila M, Seppälä OP, Voipio-pulkki LM, Pettilä V, Rasi V, et al. Protein C substitution in sepsis-associated purpura fulminans. *Crit Care Med*. 2000;28(7):2373-8.
6. Ghosh SK, Bandyopadhyay D, Ghosh A. Symmetrical peripheral gangrene: a prospective study of 14 consecutive cases in a tertiary-care hospital in eastern India. *J Eur Acad Der-*

Dermatol Venereol. 2010;24(2):214-8.

7. Warner PM, Kagan R, Yakuboff K, Kemalyan N, Palmieri T, Greenhalgh D, et al. Current management of purpura fulminans: a multicenter study. *J Burn Care Rehabil.* 2003;24(3):119-26.

8. Ramos-Casals M, Stone JH, Cid MC, Bosch X. The cryoglobulinaemias. *Lancet.* 2012;379(9813):348-60.

9. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, Balogun RA, Connelly-Smith L, Delaney M, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *J Clin Apher.* 2016;31(3):149-338.

10. Shimbo K, Yokota K, Miyamoto J, Okuhara Y, Ochi M. Symmetrical peripheral gangrene caused by septic shock. *Plast Surg Hand Surg.* 2015;2(3-4):53-6.

11. Patel M, Sachan R, Verma A, Shyam R. Symmetrical peripheral gangrene: Unusual complication of dengue fever. *Adv Biomed Res.* 2016;5:154.

12. Blarer J, Pfister D, Jandali A, Gutzeit A, John H, Horstmann M. Akrale Nekrosen als Kom-

plikation einer lithogenen Urosepsis. *Urologe A.* 2014;53(6):871-4.

13. Einhorn J, Levis JT. Dermatologic diagnosis: leukocytoclastic vasculitis. *Perm J.* 2015;19(3):77-8.

14. Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2015;373(3):252-61.

15. Kuznetsova MV, Maslennikova IL, Nekrasova IV, Shirshov SV. Effect of mixed culture supernatants of *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli* on apoptosis, necrosis, and oxidative activity of neutrophils. *Doklady biological sciences.* 2015 Mar;461(1):112-5.

Recibido: 13 de enero de 2018

Aprobado: 14 de marzo de 2018

Dr. Omar Fernando Bolaños Toro. Estudiante Especialización en Medicina Interna. Grupo de investigación en Medicina Interna. Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Risaralda, Colombia. Email [ffercho7@hotmail.com](mailto:ffercho7@hotmail.com)