

Síndrome de «shock» tóxico: a propósito de dos casos

A. Martínez-Antón, S. Belda Hofheinz, O. Ordóñez Sáez, A. Llorente de la Fuente, Y. Ballesteró Díez, L. Casanueva Mateo, M.V. Ramos Casado, J.I. Sánchez Díaz
Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Departamento de Pediatría.
Hospital Universitario «12 de Octubre». Madrid

Resumen

Los síndromes de *shock* tóxico y *shock* similar a tóxico son entidades causadas por superantígenos que ponen en marcha una respuesta sistémica que determina sus características clínicas. Exponemos dos casos detectados en nuestro hospital que cumplen los criterios diagnósticos de síndrome de *shock* tóxico al presentar una temperatura $\geq 38,9^{\circ}\text{C}$, un exantema con posterior descamación, una hipotensión arterial y una afectación de 3 o más órganos. El primero evolucionó hacia un fallo multiorgánico con cultivos negativos, por lo que se diagnosticó de etiología probablemente estafilocócica. El paciente experimentó un deterioro progresivo, sin respuesta a las medidas de soporte, y falleció. El segundo caso se manifestó como una fascitis necrosante de la pared abdominal, que precisó un desbridamiento quirúrgico. El crecimiento de *Streptococcus pyogenes* se detectó en la faringe y en el exudado de la herida quirúrgica. Su evolución fue favorable, por lo que recibió el alta con una estenosis traqueal como única secuela.

Los dos casos demuestran la importancia de la sospecha clínica en estos cuadros para pautar el tratamiento antibiótico e instaurar una terapia de soporte con rapidez.

Palabras clave

Síndrome de *shock* tóxico, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, niños

Introducción

Los síndromes de *shock* tóxico (SST) y *shock* similar a tóxico (tablas 1 y 2) son entidades causadas por superantígenos que ponen en marcha una respuesta sistémica que determina sus características clínicas. Las formas invasivas de infección por *Streptococcus pyogenes*, y concretamente el SST, han aumentado en incidencia y gravedad¹, aunque de todos los casos de infecciones estreptocócicas invasivas en niños, menos del 10% se asocian a SST. La principal vía de transmisión de *S. pyogenes* son las secreciones respiratorias, aunque también puede producirse por secreciones corporales del paciente infectado¹. La transmisión de *Staphylococcus aureus* de persona a persona es rara, y son más frecuentes los casos nosocomiales, sobre todo tras una cirugía, que tienen su origen en la propia flora del paciente. El desarrollo del SST es-

Abstract

Title: Toxic shock syndrome: a report of two cases

Toxic shock syndrome and toxic shock-like syndrome are diseases caused by superantigens that trigger a systemic inflammatory response, which is responsible for the clinical manifestations. We report two cases treated at our institution that meet the diagnostic criteria for toxic shock syndrome: body temperature $\geq 38.9^{\circ}\text{C}$, rash with subsequent desquamation, hypotension and involvement of three or more organ systems. The first patient developed multisystem failure with negative cultures, suggesting a probable staphylococcal etiology. The patient experienced a progressive deterioration with no response to supportive care, and finally died. The second case presented as necrotising fasciitis of the abdominal wall, requiring surgical debridement. *Streptococcus pyogenes* was grown in the samples obtained from the pharynx and from the surgical wound. This patient had a favorable clinical course with tracheal stenosis as the only sequela at the discharge from hospital.

High clinical suspicion is extremely important in this syndrome for the early initiation of antibiotic therapy and intensive care.

Keywords

Toxic shock syndrome, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, children

estreptocócico requiere una infección invasiva, a diferencia del estafilocócico².

Los agentes responsables de ambas formas son un grupo de exotoxinas inmunoestimuladoras, que se denominan superantígenos debido a su capacidad para producir una expansión de células T mucho mayor que los antígenos convencionales. Esta expansión produce una gran cantidad de citocinas, las cuales se consideran responsables de gran parte de las alteraciones que producen los superantígenos: escape capilar con hipotensión, *shock*, fallo multiorgánico y muerte³. El detonante es el microorganismo, pero la respuesta del huésped es la que determina la complejidad del cuadro; por ello, no es suficiente el tratamiento antimicrobiano para resolver la enfermedad. Parece que la ausencia de anticuerpos contra estos superantígenos es el factor de riesgo clave para el desarrollo de ambas formas de SST.

TABLA 1

Definición de caso de SST

1. Fiebre: temperatura $\geq 38,9$ °C
 2. Exantema: eritema macular difusa seguida de descamación a los 7-14 días del inicio, especialmente en las palmas y las plantas
 3. Hipotensión: PAS <P5
 4. Disfunción multisistémica con afectación de 3 o más de los siguientes órganos:
 - A) Gastrointestinal: vómitos o diarrea
 - B) Muscular: mialgias, $\uparrow \times 2$ CPK
 - C) Mucosas: hiperemia conjuntival, orofaríngea, vaginal
 - D) Renal: $\uparrow \times 2$ creatinina sérica, leucocituria estéril
 - E) Hepática: $\uparrow \times 2$ bilirrubinemia total, SGOT o SGPT
 - F) Hematológica: ≤ 100.000 plaquetas/ μ L
 - G) Neurológica: desorientación o alteración de la conciencia cuando la fiebre está ausente, sin signos neurológicos focales
 - H) Cardiopulmonar: síndrome de distrés respiratorio agudo, insuficiencia cardíaca
 5. Resultados negativos en las siguientes pruebas, si se realizan:
 - Cultivos de sangre, faringe y LCR negativos (el hemocultivo puede ser positivo para *S. aureus*)
 - Serología de rubéola, leptospirosis y fiebre manchada de las Montañas Rocosas
 - **Caso definido:** cuando cumple los 5 criterios
- LCR: líquido cefalorraquídeo; PAS: presión arterial sistólica; SST: síndrome de *shock* tóxico.

TABLA 2

Definición de caso de síndrome de shock similar a tóxico

1. Aislamiento de *S. pyogenes*:
 - A) De lugar habitualmente estéril (sangre, LCR, líquido peritoneal...)
 - B) De un lugar no estéril (faringe, lesión cutánea superficial...)
2. Manifestaciones clínicas:
 - A) Hipotensión: PAS <P5
 - +
 - B) Afectación de 2 o + de los siguientes órganos:
 - Renal: $\uparrow \times 2$ creatinina sérica
 - Hepática: $\uparrow \times 2$ bilirrubinemia total, SGOT o SGPT
 - Hematológica: ≤ 100.000 plaquetas/ μ L o CID
 - Respiratoria: síndrome de distrés respiratorio agudo
 - Cutánea: exantema macular eritematoso que puede descamar
 - Necrosis partes blandas: fascitis necrosante, miositis, gangrena
 - **Caso definido:** 1A + 2A + 2B
 - **Caso probable:** 1B + 2A + 2B

Además, en la pared celular de *S. pyogenes* se encuentra la proteína M, un importante factor de virulencia que induce una respuesta inmunitaria al evitar la fagocitosis de la bacteria por los neutrófilos⁴ y formar grandes agregados al unirse al fibrinógeno del plasma⁵.

A continuación, presentamos dos casos detectados en nuestro hospital.

Caso 1

Varón de 9 años de edad, que fue ingresado por un cuadro de fiebre, exantema maculoso (figura 1), conjuntivitis, odinofagia y artralgias de 3 días de evolución. A los 11 días del inicio, presentó un cuadro clínico de vómitos y diarrea, con *shock*, por lo que precisó ingreso en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) con expansión de volumen y fármacos vasoactivos. Se inició tratamiento antibiótico con vancomicina, ampicilina y ciprofloxacino.

Seis días después presentó dos episodios de convulsiones tonicoclónicas con mala respuesta a fenitoína, por lo que se administró pentotal en perfusión. Se realizaron una tomografía computarizada (TC) (con resultado normal), una punción lumbar (con un recuento de leucocitos de 29, proteínas de 253 mg/100 mL, y el resto normal) y un electroencefalograma (que reveló alteraciones secundarias a la medicación, sin otros hallazgos). El paciente presentaba también un fallo hepático,



Figura 1. Paciente número 1, que en su evolución presentó un exantema hiperémico de predominio en el tronco con descamación posterior

motivo por el que fue trasladado a nuestro centro. No tuvo nuevos episodios convulsivos y, dados los resultados de la punción lumbar, se añadió aciclovir al tratamiento.

Evolucionó a fallo multiorgánico e insuficiencia renal, con un aumento de la creatinina hasta 2,1 mg/dL, coagulación intravascular diseminada (CID) con actividad de protrombina mínima del 37%, TTPA de 50,9 s y fibrinógeno de 24 mg/dL, con dímero D >10.000 ng/mL, PDF >20 ng/mL y pancitopenia (110 leucocitos con 12 neutrófilos) —por lo que precisó transfusiones repetidas de concentrados de hemáties, plaquetas, plasma y fibrinógeno—, enterocolitis hemorrágica y afectación pancreática, con un aumento de la amilasa hasta 1.149 UI/L. En las ecografías abdominales se visualizó una dilatación de todo el colon, con un notable engrosamiento de la pared, por lo que se inició tratamiento con somatostatina, dado el abundante sangrado.

En los hemocultivos recogidos inicialmente en nuestro centro crecían *S. hominis*, *S. hycus* y *S. epidermidis*. En los coprocultivos seriados sólo crecían *Pseudomonas*. El frotis faríngeo, las serologías, el cultivo y la detección de antígenos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) fueron negativos. Posteriormente, se detectó el crecimiento de *Acinetobacter baumani* en un hemocultivo, coincidiendo con el deterioro clínico y una pancitopenia. Tras el diagnóstico de SST (tabla 1) se pautó tratamiento con inmunoglobulinas.

El paciente desarrolló también un *shock* distributivo con una notable vasodilatación e hipotensión, que precisó apoyo inotrópico con dopamina y noradrenalina, situación que se mantuvo durante toda su evolución. Se realizaron ecocardiografías seriadas que mostraron una hipertrofia de la pared muscular del ventrículo izquierdo, más acentuada en la región antero-septal, compatible con una miocardiopatía hipertrófica no obstructiva, y el ventrículo izquierdo mantenía una buena función (fracción de acortamiento del 49%, y de eyección del 77%). Inicialmente, presentaba un aumento de CPK y CPK-MB hasta 377 y 125 UI/L, respectivamente, con una disminución posterior. En los días sucesivos precisó un mayor aporte inotrópico y una frecuente expansión de volumen, con insuficiencia renal oligúrica y balances muy positivos, por lo que se decidió iniciar una hemodiafiltración venovenosa, pero el paciente presentaba un deterioro progresivo, con hipotensión refractaria, sin respuesta a volumen ni a repetidos bolos de adrenalina, por lo que falleció. El examen necrópsico fue compatible con un fallo multiorgánico, sin que se demostraran otras posibles causas para este cuadro clínico.

Caso 2

Varón de 8 años de edad, que presentaba un cuadro de 20 horas de evolución, consistente en fiebre, hiporexia y dolor abdominal en la fosa ilíaca derecha, por lo que se diagnosticó de apendicitis aguda y se realizó una apendicectomía. En las primeras 24 horas del postoperatorio presentó un pico febril de 38 °C. Unas 6 horas antes del ingreso en la UCIP, presentó sudoración, empeoramiento del estado general, irritabilidad y dolor abdominal. En la exploración estaba taquicárdico, con palidez cutaneomucosa y sequedad mucosa, el abdomen distendido con defensa generalizada y silencio hidroaéreo y una placa erite-



Figura 2. Lesión de fascitis necrosante de la pared abdominal del paciente número 2 tras realizarse el desbridamiento quirúrgico

matosviolácea en el flanco derecho, empastada, sin fluctuación, crepitación ni aumento de temperatura. La herida de apendicectomía presentaba un buen aspecto, pero drenaba material seropurulento. En la analítica destacaba la presencia de leucopenia (2.850) y una proteína C reactiva de 27 mg/dL.

Progresivamente disminuía la presión arterial, con taquicardia de 200 lat/min y oliguria, motivo por el cual se trasladó al paciente a la UCIP, donde desarrolló un *shock* con una gran acidosis (pH 7,21; Bic 16,7 mmol/L; ácido láctico 3,6 mmol/L), por lo que se inició una expansión de volumen agresiva (60 mL/kg) y administración de fármacos inotropos (dopamina, dobutamina y noradrenalina). Ante la refractariedad del *shock*, se decidió iniciar un tratamiento con hidrocortisona y, tras avisar del crecimiento de cocos grampositivos en cadena, se añadió tratamiento con inmunoglobulinas.

Ante la sospecha de una fascitis necrosante, se realizó una limpieza y un desbridamiento quirúrgico, y se observó una llicuefacción grasa con necrosis de la piel y el tejido celular subcutáneo (figura 2). Se realizaron cultivos de la herida quirúrgica y de la placa del flanco derecho, así como del exudado faríngeo, y en todos ellos crecía *S. pyogenes*, por lo que se inició tratamiento con clindamicina y penicilina, añadiendo meropenem por el posible origen abdominal.

Durante el ingreso, el abdomen permanecía duro y distendido; se realizaron curas de la herida y ecografías abdominales seriadas, en las que se puso de manifiesto una hepatosplenomegalia homogénea; líquido libre en cantidad pequeña-moderada con tabiques, que posteriormente aumentaba de tamaño; se apreciaba, además, una colección entre la vejiga y el recto de 54 × 50 × 30 mm, así como una hiperecogenicidad difusa del epiplón y el mesenterio, con asas de los intestinos delgado y grueso engrosadas. Se colocó un drenaje guiado por TC en la colección retrovesical previamente descrita, así como 2 drenajes de Jackson-Pratt por laparoscopia, que filtraban una escasa cantidad de líquido, por lo que se retiraron. Tras varios días de evolución, el paciente presentó una descamación cutánea de predominio palmoplantar.

Aunque mantenía diuresis aceptables, forzadas con furosemina, se edematizó de forma extensa, por lo que se inició una hemofiltración venovenosa continua. Como complicación, apareció un neumotórax que se drenaba, y una deshidratación hipernatrémica (sodio máximo de 168 mmol/L) con fallo renal (creatinina 1,25 mg/dL; urea 241 mmol/L), que se corrigió con un adecuado balance hídrico.

En el contexto del *shock*, el paciente presentaba una dificultad respiratoria que precisó intubación; posteriormente evolucionó a un síndrome de distrés respiratorio agudo (cociente PaO₂/FiO₂ mínimo de 38), con una hemorragia pulmonar como complicación, por lo que precisó una asistencia respiratoria alta y tratamiento con óxido nítrico inhalado (máximo 40 ppm). Se amplió el tratamiento antiinfeccioso añadiendo anfotericina B liposomal, tras detectarse una candidiasis en los hemocultivos, con un estudio de extensión negativo.

En el contexto de una extensa necrosis tisular, presentó hiperuricemia con aumento de LDH (402 UI/L), ácido úrico (13 mmol/L) y urea (248 mmol/L), por lo que se pautó alopurinol.

Precisó transfusiones repetidas de concentrados de hemáties, así como de sangre completa y plaquetas. Desarrolló una CID que precisó una transfusión de plasma fresco.

Se mantuvo al paciente con terapia de soporte durante un ingreso de alrededor de un mes, con lo que evolucionó satisfactoriamente, recuperándose del *shock* y del fracaso multiorgánico y recibiendo el alta con una estenosis traqueal como única secuela.

Discusión

El SST es una enfermedad de inicio agudo, caracterizada por fiebre, exantema e hipotensión, que puede conducir a un fallo multiorgánico y *shock* letal, así como a una descamación típica. Esta enfermedad está causada por superantígenos bacterianos secretados por *S. aureus* y *S. pyogenes*³.

Aunque el SST estafilocócico ocurre frecuentemente tras infecciones localizadas, el estreptocócico suele coincidir con un episodio invasivo que incluye bacteriemia, celulitis, fascitis necrosante o mionecrosis.

Existe una alta prevalencia de portadores faríngeos de clones invasivos asintomáticos entre la población pediátrica en el ambiente del caso índice con enfermedad invasiva. Se calcula que el riesgo de infección invasiva grave en los contactos es 200 veces mayor al de la población general, pero sigue siendo raro¹. La mayoría de los contactos desarrolla una contaminación asintomática. Dado que la transmisión horizontal está bien documentada, la única explicación para la ausencia de altas tasas de ataque de infección invasiva es la existencia de una significativa inmunidad de rebaño contra uno o más de los factores de virulencia responsables del SST. Este modelo hipotético explica por qué no se producen epidemias y por qué una determinada cepa produce distintas manifestaciones en una misma comunidad⁴, como se pudo comprobar en nuestro se-

gundo caso, pues el personal sanitario que trabajó con el paciente desarrolló una faringoamigdalitis por la misma cepa que presentaba el paciente.

El SST estafilocócico se caracteriza por una diarrea acuosa profusa con vómitos, mialgias graves, infección conjuntival y eritrodermia generalizada, esta última menos frecuente en la forma estreptocócica, la cual comienza con síntomas tempranos seudogripales, asociando hasta en el 50% de los casos una fascitis necrosante, con o sin mionecrosis, que se caracteriza por un dolor desproporcionado respecto al resto de signos clínicos⁶. Cuando esto ocurre, es fundamental realizar un desbridamiento quirúrgico temprano y radical, pues puede condicionar la evolución del cuadro, como sucedió con nuestro segundo caso. La fiebre persistente, la taquicardia y la taquipnea indican una progresión de la enfermedad, que conduce al desarrollo de *shock* y fallo multiorgánico.

En cuanto al tratamiento, la prioridad es siempre el reemplazo rápido y agresivo de líquidos y el tratamiento del *shock* y las complicaciones. El esquema de tratamiento consiste en controlar las alteraciones hemodinámicas, mantener una perfusión tisular adecuada, establecer un soporte de los órganos insuficientes, frenar la respuesta inflamatoria sistémica y manejar la infección. Nunca se debe retrasar el inicio de la expansión de volemia para administrar el antibiótico. Si el diagnóstico no está claro, el antibiótico empírico inicial debe ser de amplio espectro. Puede ser imposible distinguir las dos formas de SST, por lo que se debe incluir un antibiótico antiestafilocócico resistente a betalactamasas y un antibiótico inhibidor de la síntesis de proteínas, como clindamicina⁷. La administración es parenteral, en las dosis máximas para la edad. *S. aureus* resistente a meticilina causa menos del 1% de los SST, por lo que no debe usarse vancomicina como tratamiento empírico inicial. Una vez identificado el germen, puede cambiarse al betalactámico intravenoso más apropiado durante 10-15 días asociado a clindamicina en dosis de 40 mg/kg/24 h, en 3-4 dosis intravenosas durante 10-15 días. Hay que considerar el uso de inmunoglobulinas intravenosas de forma temprana en el tratamiento de ambas formas de SST. Aunque el mecanismo de acción no está claro, puede estar relacionado con la neutralización de bacterias circulantes impidiendo la activación de las células T⁸⁻¹⁰. En el primer caso expuesto no se observó mejoría, ya que su utilización se retrasó debido a la evolución previa en otro centro.

Los dos casos presentados cumplen los criterios diagnósticos de SST estafilocócico y estreptocócico, respectivamente. En ellos queda patente la enorme agresividad que puede desarrollar esta enfermedad y lo importante que es la sospecha clínica temprana para instaurar el tratamiento adecuado lo antes posible, ya que puede determinar la gravedad y el pronóstico. ■

Bibliografía

- Hollm-Delgado MG, Allard R, Pilon PA. Invasive Group A Streptococcal Infections, Clinical Manifestations and Their Predictors, Montreal, 1995-2001. *Emerg Infect Dis.* 2005; 11(1): 77-82.

2. Eriksson BKG, Andersson J, Holm SE, Norgren M. Epidemiological and clinical aspects of invasive group A streptococcal infections and the streptococcal toxic shock syndrome. *Clin Infect Dis.* 1998; 27: 1.428-1.436.
3. McCormick JK, Yarwood JM, Schlievert PM. Toxic shock syndrome and bacterial superantigens: an update. *Ann Rev Microbiol.* 2001; 55: 77-104.
4. Stevens DL. Streptococcal toxic-shock syndrome: spectrum of disease, pathogenesis, and new concepts in treatment. *Emerg Infect Dis.* 1995; 1(3): 69-78.
5. Brown EJ. The molecular basis of streptococcal toxic shock syndrome. *N Engl J Med.* 2004; 350(20): 2.093-2.094.
6. Ahmed S, Ayoub EM. Severe, invasive group A streptococcal disease and toxic shock. *Pediatr Ann.* 1998; 27(5): 287-292.
7. Zimbelman J, Palmer A, Todd J. Improved outcome of clindamycin compared with beta-lactam antibiotic treatment for invasive *Streptococcus pyogenes* infection. *Pediatr Ann.* 1998; 27(5): 287-292.
8. Kaul R, McGeer A, Norrby-Teglund A, Kotb M, Schwartz B, O'Rourke K, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for streptococcal toxic shock syndrome: a comparative observational study. *Clin Infect Dis.* 1999; 28: 800-807.
9. Darenberg J, Ihendyane N, Sjölin J, Aufwerger E, Haidl S, Follin P, et al. Intravenous immunoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome: a European randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2003; 37(3): 333-340.
10. Darenberg J, Söderquist B, Normark BH, Norrby-Teglund A. Differences in potency of intravenous polyspecific immunoglobulin G against streptococcal and staphylococcal superantigens: implications for therapy of toxic shock syndrome. *Clin Infect Dis.* 2004; 38(6): 836-842.