

SÍNDROME DE CHOQUE TÓXICO

Una enfermedad causada
por superantígenos

Martha Avilés Robles,^{1*} Mónica Andrés Hernández.²

RESUMEN

El síndrome de choque tóxico (SCT) es una complicación poco frecuente pero potencialmente mortal, de la infección por ciertos tipos de infecciones bacterianas. Es una enfermedad mediada por toxinas que actúan como superantígenos y que provocan una exagerada estimulación al sistema inmune, ocasionando involucro multisistémico, fiebre, exantema, hipotensión y falla orgánica múltiple,

que puede llevar a la muerte. Anteriormente, este síndrome se había asociado con el uso de tampones, pero en la actualidad sus principales factores de riesgo son las heridas en la piel y las cirugías. Esta entidad puede afectar a cualquier persona y se debe tener un alto grado de sospecha para iniciar su tratamiento de forma oportuna y así poder disminuir sus complicaciones y mortalidad.

PALABRAS CLAVE

Síndrome de choque tóxico, superantígenos, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*.

ABSTRACT

The toxic-shock syndrome (TSC) is an uncommon but potentially fatal complication of infection due to certain types of bacterial infections. It is a toxin mediated disease in which these toxins act as superantigens that provoke an exaggerated stimulation to the immune system causing multisystemic involvement, fever, rash, hypotension and multiple organ failure which can be

fatal. Previously, this syndrome had been associated with the use of tampons but in the present days its main risk factors are skin wounds and surgeries. This entity can affect any person and the clinicians should have a high degree of suspicion to start the treatment in a timely manner and thus reduce the complications and mortality.

KEY WORDS

Toxic-shock syndrome, superantigens, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*.

¹ Médico Adscrito Departamento de Infectología, Hospital Infantil de México Federico Gómez

² Médico Adscrito Servicio de Infectología, Hospital Ángeles Morelia.

* Correspondencia:

Dr. Márquez 162, Col. Doctores. C.P. 06720,
Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México.
Teléfono: (55) 5228-9917 ext. 2331
e-mail: marmtom@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El síndrome de choque tóxico (SCT) es una enfermedad aguda, severa, mediada por toxinas que actúan como superantígenos, que provocan una exagerada estimulación al sistema inmune ocasionando involucro multisistémico, fiebre, exantema, hipotensión y falla orgánica múltiple; es una entidad que puede llegar a ser mortal.

ETIOLOGÍA

El SCT es causado por la infección de cepas toxigénicas de *Staphylococcus aureus* (Imagen 1) y *Streptococcus pyogenes* (Imagen 2), también llamado estreptococo beta hemolítico del grupo A. En el caso de *S. pyogenes*, las cepas de los tipos M1, 3, 12 y 28 son las que producen la mayoría de las exotoxinas pirogénicas: exotoxinas A, B, C y factor mutágeno. En el caso de *S. aureus* es causado principalmente por la toxina 1 del síndrome de choque tóxico (TSCT-1) y posiblemente ocasionado por otras enterotoxinas estafilocócicas. En ambos casos, estas toxinas actúan como superantígenos, estimulando la producción de factor de necrosis tumoral (TNF- α) y otros mediadores vasoactivos que causan extravasación capilar, hipotensión y, por consiguiente, daño a múltiples órganos y tejidos.

EPIDEMIOLOGÍA

S. aureus es un colonizante habitual de piel y mucosas, principalmente en nariz, garganta, axilas, vagina y recto, presente entre el 30% y 50% de las personas sanas. De ahí que esta entidad fuera reconocida por primera vez, en 1978, en mujeres

jóvenes previamente sanas que utilizaban tampones altamente absorbentes, que se encontraban colonizadas por cepas toxigénicas de *S. aureus*. Este hallazgo obligó a cambiar la composición de los tampones, con lo que la incidencia del síndrome se logró disminuir. Hasta 90% de las personas portadoras de *S. aureus* productor de TSCT-1 genera anticuerpos circulantes contra la toxina.

Hasta 90% de las personas portadoras de *S. aureus* productor de TSCT-1 genera anticuerpos circulantes contra la toxina.

Asimismo, se han reportado casos de SCT —no asociados con el periodo menstrual— en pacientes colonizados por cepas de *S. aureus* productoras de TSCT-1; esto ha permitido que se identifiquen ciertos factores de riesgo, como los siguientes:

- Ausencia de anticuerpos circulantes
- Antecedente de cirugía en nariz, garganta y oído
- Infección localizada: abscesos o sinusitis
- Pérdida de la continuidad de la piel
- Portadores de prótesis o dispositivos extraños

La infección invasiva causada por *S. pyogenes* es rara, va de 1.5 a 7 casos por 100,000 habitantes cada año y es más frecuente en pacientes pediátricos; se correlaciona principalmente con varicela (entre 15% y 30% de los casos), aunque se ha visto asociada también con celulitis, trauma, osteomielitis y bacterie-

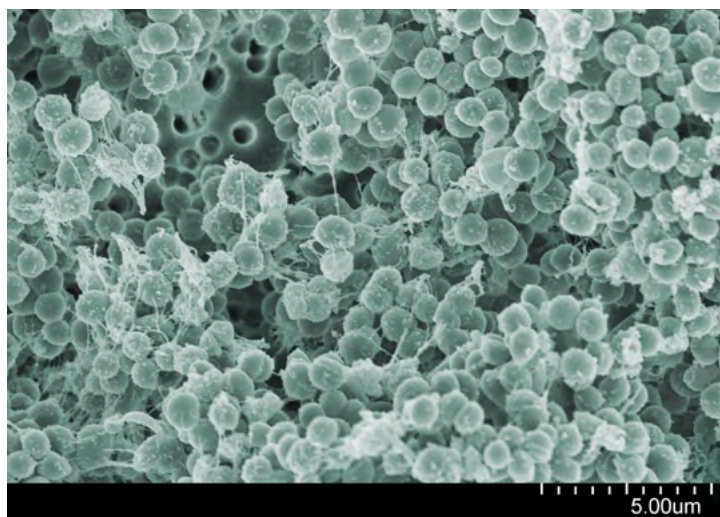


Imagen 1. *Staphylococcus aureus* en una imagen de microscopía electrónica de barrido.



Imagen 2. *Streptococcus pyogenes*.

mia sin foco evidente, raramente la infección invasiva es secundaria a faringitis estreptocócica. No obstante, en hasta más de la mitad de los casos se desconoce la puerta de entrada del microorganismo de infecciones invasivas por *S. pyogenes*, aun así lo más común es que la infección comience en mucosas y piel con lesiones que van desde un traumatismo menor hasta infecciones extensas de tejidos blandos, donde llega a tener una mortalidad de hasta 30%.

Las personas con mayor riesgo de infección invasiva por *S. pyogenes* son pacientes con enfermedades crónicas como diabetes mellitus, pacientes con inmunosupresión, infección por VIH, consumidores de drogas intravenosas y uso de antiinflamatorios no esteroideos. Los adultos presentan tasas más altas de mortalidad que los niños.

PATOGÉNESIS

Las toxinas de *S. aureus* y de *S. pyogenes* son el elemento más importante en la génesis del SCT, ya que actúan como superantígenos y ocasionan una activación policlonal de células T circulantes, que aún en concentraciones mínimas (0.1 pg/ml) producen una liberación descontrolada de citocinas proinflamatorias. Ésta capacidad de actuar como superantígenos de las toxinas estafilocócicas se debe a que dichas moléculas se unen a la parte externa de la hendidura del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clase II, para después unirse a la región variable de la cadena β del receptor de células T, ocasionando un puente cruzado entre estas dos estructuras y provoca una estimulación de 20% a 30% de las células T circulantes (tanto CD8+ y CD4+), a diferencia de 0.001% a 0.0001% de las células T activadas por un antígeno convencional. Esta estimulación exagerada, provoca una liberación masiva y descontrolada de citocinas proinflamatorias, como la interleucina 1, 2, 4, 5 y 13, el TNF- α y el factor estimulante de granulocitos.

En el caso de *S. pyogenes* las exotoxinas pirógenas (SPe) que produce son SpeA y SpeC, que son codificadas por bacteriófagos, SpeB, SpeF (factor mutágeno), SpeG, SpeH, SpeJ, SpeK, SpeL, superantígeno estreptocócico (SAE), exotoxina mitógena estreptocócica Z (SMEZ) y MNEZ-2. De éstas, la exotoxina SpeA es la de mayor importancia para la génesis de SCT, debido a que el suero es incapaz de neutralizar sus propiedades mitógenas, así como es el más potente inductor de interferón gamma y TNF, que a su vez pueden activar el complemento, la fibrinólisis y la cascada de la coagulación que ocasiona daño tisular, hipotensión y falla orgánica múltiple.

CUADRO CLÍNICO

Independientemente de la etiología —si es estafilocócica o estreptocócica—, el SCT se manifiesta como una enfermedad aguda y grave que inicia con fiebre, malestar general, cefalea, hipotensión de instauración súbita, eritrodermia generalizada y una progresión rápida multisistémica; la insuficiencia renal aguda se presenta de manera rápida y progresiva y a menudo amerita remplazo renal agudo; la falla hemodinámica igualmente es de aparición rápida, desarrollando hipotensión en las siguientes cuatro a ocho horas de inicio del cuadro, por lo que es común que el paciente se encuentre en estado de choque al momento de su ingreso. La insuficiencia respiratoria se presenta hasta en la mitad de los casos y generalmente aparece después de la hipotensión, pueden seguir afección hematológica, hepática, neurológica, muscular y gastrointestinal.

El cuadro clínico descrito —asociado a diarrea profusa, vómito, inyección conjuntival y mialgias intensas—frecuentemente es de origen estafilocócico, en cuyo caso las lesiones dérmicas se presentan como hallazgo característico entre los siete y 14 días en forma de descamación. El antecedente de cuerpos extraños (como un tampón vaginal), una prótesis, la presencia de una



herida con objeto penetrante o lesiones dérmicas, también son clave para la orientación etiológica estafilocócica, sin embargo, el SCT puede no mostrar evidencia de un foco infeccioso y pueden presentarse episodios recurrentes de SCT secundarios a infección estafilocócica, situación que no ocurre en el cuadro causado por *S. pyogenes*.

El SCT estreptocócico ha sido considerado por algunos autores como "síndrome de choque similar al tóxico" (estafilocócico), por la diferencia que hay entre la patogenia de una y otra entidad. El SCT estreptocócico puede presentar el antecedente de un cuadro previo, caracterizado por fiebre, escalofríos, mialgias, náuseas, vómito y diarrea. El antecedente más importante para el desarrollo de SCT estreptocócico es la presencia de infecciones cutáneas localizadas o profundas, como celulitis, abscesos, miositis o fas-

citis necrosante. Los pacientes con estas lesiones habitualmente presentan dolor intenso y súbito, localizado en la extremidad afectada, pero se han descrito algunos cuadros que simulan peritonitis, dolor torácico agudo o enfermedad pélvica inflamatoria, a veces ocasionados por traumas cerrados, estiramiento muscular, derrame articular o hematomas que pudieran pasar desapercibidos o poco importantes. El SCT estreptocócico también puede presentarse sin que se identifique un foco infeccioso.

En 80% de los casos se observa inflamación y eritema de tejidos blandos y en 8 de cada 10 pacientes esta puede progresar a miositis y fascitis necrosante, que habitualmente requieren desbridamiento quirúrgico, fasciotomías y, en casos muy graves, amputación. Las características más importantes SCT estafilocócico y estreptocócico en niños se resumen en la **Tabla 1**.

Característica	SCT estafilocócico	SCT estreptocócico
Superantígeno	TSCT-1 Enterotoxinas A, B, C1-3, D y E	Exotoxinas pirogénicas estreptocócicas (EEP) A, G, H, J; superantígeno estreptocócico; exotoxina mitogénica estreptocócica; factor mitogénico
Factor predisponente	Quemaduras, lesiones cutáneas, procedimientos quirúrgicos, tampones	Varicela, heridas
Sitios de infección asociados	<u>Superficiales:</u> Impétigo, quemaduras, dermatosis de la zona del pañal, tracto genital, infección de sitio quirúrgico	<u>Profundos:</u> Fascitis necrosante, miositis, artritis séptica, infección de sitio quirúrgico
Infección de tejidos blandos	Raro	Común
Dolor intenso y abrupto	Raro	Común
Exantema	Muy común, en 24-48 horas	Menos común
Vómito, diarrea acuosa	Muy común	Menos común
CPK* elevada	Raro	Común en fascitis/mionecrosis
Bacteriemia	<5%	60%
Descamación	7-21 días	Menos común
Mortalidad	3-5%	5-10%

Tabla 1. Características del SCT estafilocócico y estreptocócico en niños.

* CPK, creatinina fosfoquinasa.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es principalmente clínico, al identificar cuadro grave de fiebre, hipotensión y falla orgánica múltiple de instauración rápida. Es importante realizar estudios de laboratorio con el fin de identificar los órganos afectados y completar los criterios diagnósticos.

En los casos de SCT estreptocócico, los hemocultivos son positivos en más de 50%; no así en los de SCT estafilocócico, que habitualmente presenta hemocultivos positivos sólo en 5% de los casos. Sin embargo, ante la identificación de SCT,

es obligatoria la toma de hemocultivos; los cultivos de un sitio de infección identificado son generalmente positivos en ambas etiologías (**Imagen 3**). Los diagnósticos diferenciales abarcan los siguientes:

- Choque séptico
- Choque distributivo de cualquier etiología
- Escarlatina
- Enfermedad de Kawasaki
- Arbovirosis
- Sarampión
- Lupus eritematoso sistémico

<p>I. Fiebre Temperatura ≥ 38.9 °C</p>	
<p>II. Exantema Eritrodermia maculosa difusa</p>	
<p>III. Descamación De 1 a 2 semanas después del comienzo de los síntomas, sobre todo en palmas, plantas y dedos de las manos</p>	
<p>IV. Hipotensión Presión arterial sistólica menor de la percentil 5ª para su edad para menores de 16 años; caída ortostática de la presión arterial sistólica ≥ 15 mmHg del decúbito a la posición sedente, síncope ortostático</p>	
<p>V. Compromiso orgánico multisistémico Tres o más de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Gastrointestinal</u>: vómito o diarrea al comienzo de la enfermedad • <u>Muscular</u>: mialgias intensas o concentración de creatinina fosfoquinasa (CPK) mayor al doble de su valor normal • <u>Membranas mucosas</u>: hiperemia vaginal, orofaríngea o conjuntival • <u>Renal</u>: creatinina o nitrógeno uréico al doble de su límite superior normal, sedimento urinario con ≥ 5 leucocitos por campo de alta resolución en ausencia de foco infeccioso urinario • <u>Hepático</u>: bilirrubina total, aspartato transaminasa o alanina transaminasa mayor al doble de su valor normal • <u>Hematológico</u>: plaquetas $\leq 100,000$ mm³ • <u>Sistema nervioso central</u>: desorientación o alteraciones de la conciencia sin signos neurológicos focales, en ausencia de fiebre o hipotensión 	
<p>VI. Resultado negativo de las siguientes pruebas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Hemocultivo, cultivo de orofaringe y de líquido cefalorraquídeo (LCR)</u>: el hemocultivo puede ser positivo para <i>S. aureus</i> • <u>Pruebas serológicas</u> para fiebre manchada de las Montañas Rocosas, leptospirosis o sarampión 	
<p>SE CLASIFICARÁ COMO:</p>	
<p>1. Caso probable: Un caso que incluya los criterios de laboratorio con cuatro o cinco de los hallazgos clínicos.</p>	<p>2. Caso confirmado: Un caso con que incluya los criterios de laboratorio con cinco de los hallazgos clínicos, incluida la descamación, a menos que el paciente muera antes de que ocurra la descamación</p>

Tabla 2. Criterios para la definición de caso clínico de SCT por *Staphylococcus aureus*.



Imagen 3. Cultivos de *Staphylococcus aureus* (a) y *Streptococcus pyogenes* (b) en agar sangre.

Los criterios para la definición de caso de SCT estafilocócico y estreptocócico, de acuerdo con los Centros para el Control y Prevención de Infecciones de Estados Unidos (CDC, por sus siglas en inglés) se describen en la **Tabla 2** y **3**.

TRATAMIENTO

El tratamiento inicial del SCT es la estabilización hemodinámica con un manejo inmediato del estado de choque y el inicio del tratamiento antibiótico específico de manera urgente. En el tra-

tamiento dirigido para el SCT debe seguir estrictamente cuatro principios básicos:

1. **Identificar el foco de infección.** Indispensable para removerlo y reducir el tamaño del inóculo bacteriano, algunas lesiones ameritan debridación de la lesión e irrigar intensamente para limitar y disminuir la producción de toxinas, así como la toma de muestra para realización de cultivos. La identificación de fascitis necrozante amerita un manejo quirúrgico urgente y agresivo, cualquier herida independientemente de la extensión aparente, debe ser considerada como la posible fuente de infección y debe ser abierta para realizar debridación amplia, así como retirar drenajes y materiales posiblemente contaminados, ya que en algunas ocasiones el tejido afectado es mucho mayor del que aparenta ser a simple vista, por lo que no se aconseja el manejo conservador de las lesiones.
2. **Identificar el microorganismo y la susceptibilidad antimicrobiana.** Se puede realizar mediante una toma de hemocultivo y cultivo de la lesión.
3. **Administrar antibióticos.** Debido a que el cuadro clínico del SCT —tanto de etiología estreptocócica como estafilocócica— es prácticamente igual, obliga a que la terapia

I. Aislamiento de estreptococo del grupo A (*Streptococcus pyogenes*):

- A) De una localización normalmente estéril (hemocultivo, cultivo de LCR, líquido peritoneal o muestra de biopsia de tejido)
- B) De una localización no estéril (boca, esputo, vagina, herida quirúrgica o lesión cutánea superficial)

II. Signos clínicos de gravedad:

- A) Hipotensión: presión sistólica menor del percentil 5° para su edad, con afección de:
- B) Dos o más de los siguiente signos:
 - **Renal:** creatinina o nitrógeno uréico al doble de su límite superior normal
 - **Hepático:** bilirrubina total, aspartato transaminasa o alanina transaminasa mayor al doble de su valor normal
 - **Hematológico:** plaquetas $\leq 100,000 \text{ mm}^3$ o coagulación intravascular diseminada
 - **Síndrome de dificultad respiratoria**
 - **Exantema:** maculo-eritematoso generalizado que puede descamar
 - **Necrosis de partes blandas:** como fascitis necrosante, miositis, gangrena (ectima gangrenoso)

SE CLASIFICARÁ COMO:

1. Caso probable:

Aquel que cumple con los criterios IB mas IIA o IIB (si no es posible identificar otra causa de la enfermedad)

2. Caso confirmado:

Aquel que cumple con los criterios IA mas IIA o IIB

Tabla 3. Criterios para la definición de caso clínico de SCT por *Streptococcus pyogenes*.

empírica inicial sea dirigida a ambos microorganismos, una opción adecuada es iniciar con penicilina antiestafilocócica (como dicloxacilina) o cefalosporina de primera generación, con el fin de erradicar al microorganismo usando un antibiótico inhibidor de la síntesis de la pared celular, para actuar en la fase de crecimiento logarítmico del microorganismo, así como terapia combinada con un antibiótico inhibidor de la síntesis proteica (como clindamicina), que actúa en la fase de crecimiento estacionario bacteriano, determina la supresión de la síntesis de la proteína M antifagocítica y que tiene como objetivo detener la producción de toxinas, tanto de *S. pyogenes* como de *S. aureus*. En situaciones especiales (como en zonas con alta prevalencia de *S. aureus* meticilino resistente) está justificado sustituir el tratamiento beta-lactámico por vancomicina y en el caso de alergia a antibióticos beta lactámicos se puede sustituir por macrólidos, siempre en terapia combinada con clindamicina, por lo analizado anteriormente. Ambos antibióticos deben ser administrados a dosis altas y por vía intravenosa, hasta que el paciente se encuentre hemodinámicamente estable, afebril y hasta la negativización de hemocultivos. La duración total del esquema antibiótico en promedio va de 10 a 14 días, pero dependerá del tipo de infección primaria establecida (por ejemplo, neumonía, osteomielitis, piomiositis, etc.) y el cambio a la vía oral será en cuanto el paciente tolere la alimentación oral.

4. **Anticipar la falla multiorgánica y establecer su manejo dirigido.** Se debe identificar tempranamente la falla renal y realizar terapia de sustitución renal (en caso de ameritarla), además de ofrecer apoyo con ventilación mecánica y reposición de elementos sanguíneos, entre otras medidas.

El uso de inmunoglobulina intravenosa (IGIV) es un tratamiento adyuvante al manejo antibiótico combinado, ya que actúa incrementando de manera significativa la actividad neutralizante del plasma sobre los superantígenos, teniendo como resultado disminución en la producción de citocinas proinflamatorias; con ello se logra una menor disfunción orgánica y menor riesgo de muerte. La dosis recomendada es IGIV de 1 a 2 mg/kg/dosis en una sola infusión o 400 mg/kg/día durante cinco días. A pesar de que la IGIV no cuenta con un sustento robusto en los casos de SCT por estafilococo, sus indicaciones se precisan a: SCT severo que no responde a las medidas terapéuticas convencionales, SCT refractario (considerando varias horas de tratamiento agresivo [de 8 a 12 horas]) o en presencia de un foco infeccioso no drenable, o en los casos de oliguria persistente con edema pulmonar. Otro tratamiento adyuvante aunque controvertido es el uso de oxígeno hiperbárico, pues algunos estudios han demostrado que su uso disminuye la necesidad de desbridamientos para el control del foco de infección.

CONCLUSIONES

El SCT es una enfermedad que estimula de manera exagerada y descontrolada al sistema inmune, provocando un estado de gravedad potencialmente mortal, al presentar un comportamiento agresivo y rápido. Se trata de una urgencia médica que amerita un alto índice de sospecha, diagnóstico temprano y tratamiento urgente, con el fin de limitar el daño y la falla orgánica múltiple. Es importante referir al paciente a urgencias al momento de la sospecha diagnóstica ya que, considerando la fisiopatología, se puede esperar una evolución aguda con compromiso multisistémico que amerite manejo, inclusive, en terapia intensiva.

REFERENCIAS

1. Bochach GA, Fast DJ, Nelson RD, Schlievert PM. Staphylococcal and streptococcal pyrogenic toxins involved in toxic shock syndrome and related illnesses. *Crit Rev Microbiol* 1990;17(4):251-72.
2. Ekkelenkamp MB, Rooijackers, Boten MJ. Staphylococci and micrococci. In: Cohen J, Powderly WG, Opal SM. (Ed.). *Infectious Diseases*. Third Edition. Mosby Elsevier, China, 2010. pp. 1632-16.
3. Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS. *Estafilococos*. Infecciones. Red Book, *Enfermedades Infecciosas en Pediatría*. México, 2009. Editorial Médica Panamericana. pp. 318-33.
4. Lappin E, Ferguson AJ. Gram-positive toxic shock syndromes. *Lancet Infect Dis* 2009;9:281-90.
5. Marrack P, Kappler J. The staphylococcal enterotoxins and their relatives. *Science* 1990;248:705-11.
6. Que YA, Moreillon P. *Staphylococcus aureus* (including Staphylococcal Toxic Syndrome). In: Mandell, Douglas and Bennett's. *Principles and practice of infectious diseases*. Seventh edition. Churchill Livingstone, Elsevier, 2009. pp. 2543-578.
7. Suen J, Chesney PJ, Davis JP. Toxic shock syndrome. In: Feigin & Cherry's. *Textbook of pediatrics infectious diseases*. 6th edition. PA. Elsevier Editors. Philadelphia, 2009. pp. 862-84.
8. Vazquez GR, Hernández BV, Espinosa PS. Superantígenos y síndrome de choque tóxico. Comunicación de dos casos tratados con gammaglobulina intravenosa. *Revista Alergia Mexico* 2006;53(5):183-8.
9. Yu-Yu C, Yhu-Chering H, Tzou-Yien L. Toxic shock syndrome in children epidemiology, pathogenesis, and management. *Pediatr Drugs* 2005;7(1):11-25.
10. *Staphylococcus aureus: staphylococcal toxic shock syndrome (TSS)*. American Academy of Pediatrics, RED BOOK 2018-2021. 31st edition. Report of the Committee on Infectious Diseases. pp: 733-46.
11. Martínez AA, Belda SH, Ordóñez OS, Llorente A de la F, Ballesteros YD, Casanueva LM, et al. Síndrome de «shock» tóxico: a propósito de dos casos. *Acta Pediatr Esp* 2007;65(7):330-4.

Este artículo debe citarse como:

Avilés-Robles M, Andrés-Hernández M. Síndrome de choque tóxico. Una enfermedad causada por superantígenos. *Rev Enferm Infecc Pediatr* 2019;32(129):1526-32