



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**“SÍNDROME DE CHOQUE TÓXICO POR
STREPTOCOCCUS PYOGENES: REPORTE DE CASO Y
REVISIÓN DE LA LITERATURA.”**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

PRESENTA:

DRA. ROSSELA DE JESÚS VEGA CASTRO.

TUTOR:

DRA. VALERIA GÓMEZ TOSCANO.



México, D.F.

2015.



Universidad Nacional
Autónoma de México



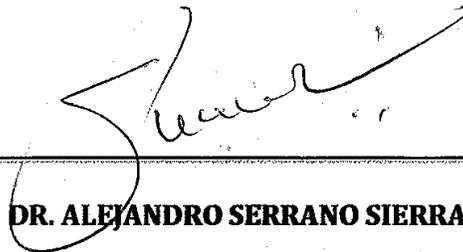
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

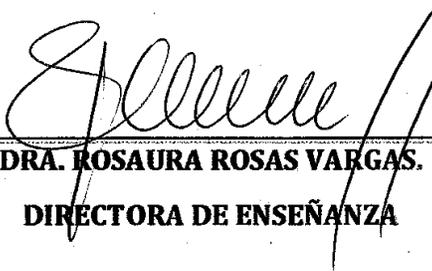
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**"SÍNDROME DE CHOQUE TÓXICO POR STREPTOCOCCUS
PYOGENES: REPORTE DE CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA."**



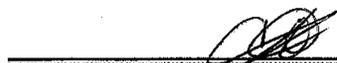
**DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA**



**DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS.
DIRECTORA DE ENSEÑANZA**



**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DRA. VALERIA GÓMEZ TOSCANO.
TUTOR DE TESIS**

Introducción	1
Antecedentes	2
Definición del problema a tratar	2
Epidemiología y estadística	3
Fisiopatología	3
Diagnóstico	4
Marco Teórico	5
Objetivo general	6
Objetivo específico	6
Tipo de diseño	6
Caso clínico	7
Imágenes y estudio de imagen	12
Discusión	13
Conclusión	19
Referencias bibliográficas	20

INTRODUCCIÓN

Una de las presentaciones más severas causadas por *Streptococcus pyogenes* es el Síndrome de Choque Tóxico, descrito por primera vez en 1978 y clásicamente asociado con algunos factores predisponentes como varicela o uso de tampones. Éste se define como choque con falla orgánica múltiple desencadenada de forma aguda por este agente, la mayoría de las veces en pacientes inmunocompetentes.¹ Su evolución es tan agresiva que puede condicionar el fallecimiento del paciente en menos de 48 horas secundario a la respuesta inflamatoria que se desencadena por la reacción inmunológica del huésped ante la bacteria y su toxina.²

Habitualmente, menos del 10% de las infecciones estreptocócicas se asocian con Síndrome de Choque Tóxico (SCT). Sin embargo, se ha estimado que las infecciones invasivas secundarias a *Streptococcus pyogenes* en niños pueden tener una mortalidad de hasta el 4.4-19.3% en algunas series². Este microorganismo posee varios factores de virulencia, lo que nos habla de su capacidad invasiva e inmunoestimuladora. Las múltiples toxinas superantígeno, producidas por estimulación bacteriana, favorecen la proliferación de una cantidad de células T mucho mayor que los antígenos convencionales, que a su vez originan el SCT³. En este síndrome se pone en marcha una respuesta inflamatoria sistémica favorecida por una gran producción de citocinas, las cuales se consideran responsables de gran parte de las alteraciones que producen los superantígenos: escape capilar con hipotensión, choque, falla multiorgánica y muerte. El detonante es el microorganismo, pero la respuesta del huésped es la que determina la complejidad y la gravedad del cuadro clínico.¹

ANTECEDENTES

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA A TRATAR

Streptococcus pyogenes (*Streptococcus* del grupo A) es un patógeno Gram positivo capaz de producir una gran variedad de exotoxinas bacterianas, incluyendo toxinas conocidas como superantígenos, estos interactúan con células presentadoras de antígeno y células T para inducir producción de células T producción masiva de citosinas las cuales conducen hacia la producción de fiebre, rash, debilidad del pulso capilar con subsecuente hipotensión, el más grave de los procesos condicionados por dichas bacterias es el SCT.² Este se define como infección por SGA a cualquier nivel que presenta una rápida progresión hacia choque séptico con falla multiorgánica.¹ El 50% de los pacientes desarrollan hipotensión al momento de la presentación del cuadro clínico, el resto la desarrollan antes de las 4 horas del inicio de la sintomatología.

Un síndrome caracterizado por fiebre mialgias, odinofagia, edema, escaratina y descamación asociada a infección por *Staphylococcus aureus* fue descrito por primera vez en 1927 y 1978 por Todd y colaboradores utilizando el término SST por *Staphylococcus*. En 1980 se describió el mismo caso clínico en relación con la utilización de tampones en una mujer joven. En 1987, Cone y colaboradores describieron 2 pacientes con infección severa por *Streptococcus* del grupo A, infección con características similares a las descritas por SST por *Staphylococcus*, este síndrome designado SSTS fue descrito por Stevens y colaboradores en una serie de 20 pacientes, todos con infecciones invasivas por SGA con presencia de signos de choque con involucro de falla orgánica y destrucción de tejido rápidamente progresiva denominada fascitis necrotizante. Se describió una

mortalidad de hasta 30-50% aun recibiendo terapia antimicrobiana adecuada y con la realización de debridamientos. En la última década se ha aprendido mucho acerca de la patogénesis del SCT describiéndose los factores relacionados con la presentación del síndrome y la participación de la respuesta inmunológica en la evolución de dicha patología.³

EPIDEMIOLOGÍA Y ESTADÍSTICAS

La incidencia de SCT ha incrementado desde la década de 1980s, estos se describieron de forma más común con mujeres blancas en relación con la utilización de tampones, con una disminución de la incidencia después de la retirada de algunas marcas del mercado. Pequeñas modificaciones en la incidencia se reportaron en un estudio en Minnessota identificándose 61 casos entre 2004-2006, de los cuales 33 no estaban relacionados con menstruación, siempre en mujeres con una media de edad de 21 años, de estos casos 13 estaban en relación con infecciones de tejidos blandos, 4 postquirúrgicos y 10 sin una fuente de infección primaria identificada.³

FISIOPATOLOGÍA

Se describen múltiples factores predisponentes en pacientes con SCT tales como uso de tampones, infecciones virales o bacterianas a cualquier nivel, antecedente de varicela zoster, con mayor frecuencia en invierno y primavera. Se ha confirmado que la ingesta de AINEs puede enmascarar la clínica y el diagnóstico retrasando el manejo oportuno.¹

La fisiopatología del SCT está liderada por la producción de gran cantidad de citocinas secundarias a la infección por *S. pyogenes* generándose una reacción inflamatoria compleja con poca respuesta a manejo. El *S. pyogenes* cuenta con una exotoxina con habilidad de condicionar fiebre, alterar la respuesta de anticuerpos por IgM y actuar como superantígenos, por si sola estimula la producción de células T y condicionando la generación de tormentas de citosinas entre ellas FNT importante en la generación del choque y la falla multiórganica.³

DIAGNÓSTICO

Por las condiciones de la fisiopatología es de suma importancia el diagnóstico temprano con el tratamiento oportuno de las diferentes fases de la evolución clínica de los pacientes, tener en cuenta que un cuadro clínico de evolución aguda caracterizado por fiebre y mala evolución al manejo siempre puede ser sugestivo de SCT de etiología infecciosa aun cuando no se identifique un foco con certeza, debiendo realizar la toma de múltiples muestras y cultivos a diferentes niveles.²

MARCO TEÓRICO

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A pesar de encontrarnos actualmente en una era en la que la adquisición de antibióticos es accesible seguimos con la presencia de cuadros infecciosos que pueden condicionar la muerte para gran cantidad de pacientes con o sin manejo oportuno.

El siguiente caso clínico nos permite hacer de conocimiento amplio la importancia del diagnóstico temprano para poder tener una intervención terapéutica oportuna, teniendo en cuenta que la respuesta a las intervenciones que se realicen puede ser tórpida sobre todo en el caso de que el cuadro clínico de los pacientes sea enmascarado por manejos previos que pueden retrasar el diagnóstico y tratamiento haciendo con esto empeorar el pronóstico.

En la actualidad se continúan haciendo investigaciones sobre la fisiopatología del SCT que puedan condicionar el tratamiento oportuno, el conocimiento anticipado de la evolución de los pacientes y prevenir todas las complicaciones inherentes a la evolución del cuadro clínico.

JUSTIFICACIÓN

Se reporta el caso de un paciente con diagnóstico de Síndrome de Choque Tóxico con la finalidad de que el médico identifique los datos clave de esta patología para su diagnóstico temprano y su tratamiento oportuno, como motivo de la alta mortalidad que presenta esta patología.

El hecho de presentar este caso clínico nos permite hacer énfasis en todos los pacientes con mala evolución y falla orgánica múltiple a pesar de la intervención

con tratamientos ya probados ante los cuales no se presenta una adecuada respuesta en SCT. La realización de diagnóstico con manejo oportuno mejorará de manera significativa el pronóstico de estos pacientes para los cuales atrasar el manejo significa la mala evolución, secuelas importantes y muerte.

Es interés del médico pediatra así como infectólogos y las múltiples subespecialidades relacionadas con el manejo multidisciplinario y apegado que ameritan estos pacientes.

OBJETIVO GENERAL

Diagnosticar de forma oportuna Síndrome de Choque Tóxico en los pacientes con datos clínicos clave de respuesta inflamatoria sistémica e incluso falla orgánica.

OBJETIVO ESPECÍFICO

Identificar de forma oportuna los datos clínicos oportunos para hacer una intervención terapéutica cuando aún es momento de cambiar el pronóstico ya conocido de dicha patología. Interpretar de forma correcta los estudios realizados para así dar un manejo adecuado enfocado a prevenir secuelas importantes que condicionen una mala calidad de vida.

TIPO DE DISEÑO

Estudio de caso, observacional y descriptivo.

CASO CLÍNICO

Paciente femenino de 10 años de edad sin antecedentes de importancia. Cuadro de malestar general, fiebre de 39°C, odinofagia, dolor en muslo y cadera derechos, intenso y sin irradiaciones, con presencia de eritema, incremento de la temperatura de la región y dificultad a la deambulaci3n (Imagen 1). Exacerbaci3n de los sntomas en pocas horas, se agrega cefalea en regi3n frontal de tipo pulsátil, sin precipitantes ni atenuantes, fotofobia, náusea y v3mito de contenido gástrico, por lo que recibe tratamiento sintomático con antiinflamatorio no esteroideo y antibiótico no especificado. Sin embargo, se refiere incremento del malestar en el muslo derecho y extensi3n a regi3n glútea, así como cefalea incapacitante. Al día siguiente se agrega dolor abdominal de predominio en mesogastrio con irradiaci3n a fosas iliacas, dolor torácico de tipo opresivo, acompañado de disnea, y exantema maculopapular fino escarlatiforme en t3rax y extremidades acompañado de petequias en pliegues y t3rax superior.

Es llevada a hospital pediátrico en donde se encuentra a la paciente en malas condiciones generales, hipoactiva, hiporreactiva, con datos de respuesta inflamatoria sistémica sin foco infeccioso evidente, hipotensa. Se inicia reanimaci3n con 2 cargas de cristaloides con lo que presenta respuesta parcial, por lo que se agrega apoyo aminérgico con norepinefrina y dobutamina. Se descartan abdomen agudo y necrosis avascular de la cabeza del fémur. Durante su estancia en hospital pediátrico se documentan hipotermia, leucopenia, linfopenia y trombocitopenia, se inicia cefuroxima a 100mg/kg/día. El examen general de orina se reporta patológico con hematuria macroscópica; el ultrasonido renal sin alteraciones. Se documenta falla renal con creatinina de 7.24mg/dL, potasio de

5.2mEq/L, tiempo de protrombina 36.3 segundos, tiempo de tromboplastina parcial de 14.4 segundos. Cursa con gingivorragia y sangrado en esclera de ojo derecho, por lo que se transfunden 4 concentrados plaquetarios. Evoluciona con anuria, se indica bumetanida. En cuanto al exantema, presenta mejoría progresiva con desaparición del mismo a los 5 días de su inicio y posterior descamación. (Imagen 2).

Se traslada al Instituto Nacional de Pediatría 6 días después de la hospitalización en segundo nivel. A su ingreso a terapia intensiva se encuentra a la paciente somnolienta, con respuesta a estímulos dolorosos y brevemente a estímulos verbales, piel con palidez de mucosas, sangrado de mucosa oral, abundantes secreciones, datos de dificultad respiratoria, campos pulmonares hipoventilados de predominio bibasal, abdomen sin peristalsis, doloroso a la palpación de predominio en fosa iliaca derecha, con Bloomberg +, Rovsing +, McBurney +, talopercusión +, psoas y obturador +, extremidades frías, normotróficas, con signos de necrosis en 2º orfejo de pie derecho (Imagen 3), hemodinámicamente taquicárdica, con frecuencia oscilante entre 120 y 130 lpm, llenado capilar menor a 3 segundos y pulsos periféricos débiles. Se decide realizar secuencia rápida de intubación por deterioro neurológico, datos de dificultad respiratoria y protocolo de manejo de choque. Se realiza laparotomía exploradora donde se encuentra líquido libre en cavidad de características citrinas. Persiste inestabilidad hemodinámica a su regreso de quirófano, continúa con apoyo ventilatorio, por sospecha de SCT se inicia tratamiento con meropenem y clindamicina así como gammaglobulina humana intravenosa a dosis inmunomoduladora (1g/kg/dosis). Se reporta una biometría hemática con hemoglobina 9.3g/dL, hematocrito 26.4%, leucocitos

39,700/uL, neutrófilos totales 34,100/uL, linfocitos totales 4,800/uL, monocitos 800/uL, plaquetas 41,000/uL, pruebas de función hepática con ALT 30 UI/L, AST 84 UI/L, GGT 16 UI/L, bilirrubina total 5.1mg/dL, bilirrubina indirecta 2mg/dL, bilirrubina directa 3.1mg/dL, albúmina 2.8gr/dL, colesterol 94 mg/dL, una química sanguínea con glucosa 133mg/dL, urea 218mg/dL, creatinina 5.9mg/dL, ácido úrico 13mg/dL, BUN 102mg/dL, con electrolitos séricos con sodio 139mmol/L, potasio 4.10mmol/L, cloro 102mmol/L, calcio 6.7mg/dL, magnesio 2.11mg/dL, fósforo 6.6mg/dL, CPK 1880, CK-MB 78, proteína C reactiva 31mg/dL, velocidad de sedimentación globular 25mm/l Hr; ANCA negativo, ANA positivo, Anti Mieloperoxidasas 5.03UR/ml, Anti Proteinasa-3 8.11UR/ml, C3 45.6mg/dL, C4 15.2mg/dL, Anticardiolipinas IgA, IgG e IgM negativo, Anti B2-glicoproteína 1 IgG, IgA e IgM negativos, y extraINP ACL ratio 1.4, con lo que se descarta síndrome antifosfolípidos.

Durante su estancia en la terapia intensiva persisten la fiebre, la falla hematológica (coagulación intravascular diseminada, la cual es tratada con enoxaparina) y la falla renal (que no responde a manejo conservador, por lo que se descarta trombosis a nivel renal por medio de ultrasonido y se somete a tratamiento sustitutivo con hemodiálisis). Se reporta de forma oficial en resonancia magnética de extremidades inferiores edema difuso de los tejidos blandos superficiales y profundos en la pelvis y los muslos, con colección en músculos abductores del lado derecho, de etiología por determinar, a considerar hematoma versus absceso (Imagen 4). Se decide agregar teicoplanina al esquema de clindamicina y meropenem en día 10. Se corrobora además vasculitis secundaria de pequeños y medianos vasos por necrosis en segundo orjejo de pie derecho. Se

confirma el diagnóstico de SCT secundario a *S. pyogenes* (antiestreptolisinas “O” positivas -primera determinación 450 U/torr y segunda determinación de 2,570 U/mL con 10 días de diferencia) con los siguientes criterios diagnósticos: a) insuficiencia renal (creatinina entre 5.9 y 7.2mg/dL), b) coagulopatía (menos de 100,000/uL plaquetas), c) afección hepática (AST 84UI/L), d) síndrome de insuficiencia respiratoria con hipoxemia, e) erupción eritematosa macular generalizada con posterior descamación, y f) necrosis de tejidos blandos (fascitis necrosante).

Después del ingreso, a los 12 días remite la falla renal, a los 13 días se suspende el apoyo aminérgico y a los 14 días se logra extubación exitosa de la paciente.

Por las adecuadas condiciones de la paciente se egresa a piso de Infectología. Evoluciona hacia la mejoría, aún con ortejo necrótico y una biometría hemática con hemoglobina 11.8g/dL, hematocrito 33.2%, leucocitos 10,900/uL, neutrófilos 61%, linfocitos 32%, monocitos 5%, plaquetas 484,000/uL, proteína C reactiva de 1.27mg/dL. Es egresada a domicilio después de 38 días de estancia intrahospitalaria y cumplimiento de esquema antibiótico intravenoso con meropenem a 20mg/kg/dosis por 35 días, teicoplanina 6 mg/kg/dosis por 14 días y clindamicina a 40mg/kg/día por 10 días, con receta por ciprofloxacino a 30mg/kg/día y clindamicina a 30mg/kg/día vía oral hasta el desprendimiento del ortejo necrótico, el cual ocurre de forma espontánea cinco meses posterior al evento. Se solicita control de RM de cadera y extremidades a los dos meses del egreso, en este se reporta disminución importante del edema de los tejidos blandos superficiales y profundos, aun con cambios inflamatorios en los músculos aductores en el lado derecho. A la fecha, paciente con recuperación de la

actividad física, integrada a su rutina diaria, con disminución progresiva del dolor de extremidades.

ESTUDIOS DE IMAGEN



Imagen 1. Eritema e inflamación inguinal, lesión primaria.



Imagen 2. Eritema palmar



Imagen 3. Segundo orjejo necrótico



Imagen 4. Imagen de RM de foco infeccioso inguinal primario.

DISCUSIÓN

Las infecciones por *S. pyogenes* son conocidas desde siglos atrás, durante el siglo XVII y XVIII se consideraban un azote maligno a la humanidad. Pandemias de infecciones por este microorganismo, como sepsis y choque tóxico por escarlatina, condicionaron la muerte de miles de pacientes.⁴

Las infecciones relacionadas con este agente representan cerca del 12% de las consultas pediátricas, siendo sus complicaciones graves poco frecuentes en estos pacientes. Las manifestaciones clínicas enlistan una amplia variedad que van desde el comportamiento benigno de las infecciones superficiales hasta el incierto pronóstico de las enfermedades profundas e invasivas; el desarrollo de éstas se describen en relación a múltiples condiciones relacionadas con el paciente y la patogenicidad de la bacteria.⁵

En años recientes ha incrementado el reporte de fascitis necrosante o de SCT por *S. pyogenes* en niños. En la mayoría de los casos, las infecciones cutáneas, traumas o procedimientos quirúrgicos menores son los responsables de la invasión estreptocócica con datos de respuesta inflamatoria.⁶

Dicho microorganismo posee mecanismos múltiples de patogenicidad, el gen *inv+* en cepas M1 le facilita la penetración incluso a través de la mucosa intacta.⁷ Existen estudios que han demostrado un incremento en la prevalencia de cepas M1-M3 aisladas en orofaringe relacionado con el incremento de la incidencia de SCT y falla multiorgánica. La proteína M es la actual fuente de investigación para el desarrollo de una vacuna. Además, es un factor de virulencia importante que ayuda a la inhibición de la fagocitosis en ausencia de opsonización de anticuerpos, promueve la adherencia a las células epiteliales y ayuda a sobrellevar la

inmunidad innata del paciente.⁸ También se ha reportado la intervención de células dendríticas como presentadoras de antígeno ante la respuesta inmune del hospedero al *S. pyogenes*. Estas células proveen señales de daño al sistema inmune y modulan la diferenciación y activación de linfocitos, mediado por CD40, CD80 y CD86, otras son condicionadas por citocinas y quimioquinas especiales. Este proceso es crítico para el montaje de una respuesta inmune innata adecuada contra el patógeno así como para el adecuado desarrollo de células T y B mediado por respuestas adaptativas.^{8,10}

Es poco frecuente la invasión del *S. pyogenes* después de una faringoamigdalitis o escarlatina. En el caso de nuestra paciente se describe la fascitis necrosante como causa del SCT y además un exantema tipo escarlatiforme durante la evolución del cuadro clínico, lo que sugiere al *S. pyogenes* como agente etiológico.³

El Síndrome de Choque Tóxico se define como choque y falla orgánica múltiple al inicio de una infección estreptocócica o estafilocócica en un paciente con foco infeccioso claro o inespecífico.¹¹ Los primeros casos fueron descritos en la década de los 80's, la mayoría de ellos inmunocompetentes sin antecedentes infecciosos evidentes.³

Entre los factores predisponentes identificados en pacientes con SCT se encuentran la infección por virus varicela zoster, el uso de tampones, las lesiones aisladas en piel y los factores ambientales; existe mayor frecuencia en las estaciones de invierno y primavera. La ingesta de AINEs puede enmascarar los signos y síntomas tempranos y retrasar el manejo oportuno (como posiblemente

ocurrió en este caso), dando paso a la acción de la toxina sobre los mecanismos de inmunidad del paciente.¹

La fisiopatología del Síndrome de Choque Tóxico Estreptocócico está comandada por la producción de citocinas secundaria a la infección por *S. pyogenes* que genera una reacción inflamatoria difícil de controlar.^{7,8} La exotoxina pirógena del *S. pyogenes* tiene la habilidad de causar fiebre, suprimir la síntesis de anticuerpos IgM y actuar como superantígeno. Estas toxinas pueden por sí solas estimular las células T y generar una tormenta de citocinas. Entre las citocinas, el factor de necrosis tumoral juega un rol central en la generación del choque y la falla multiorgánica.¹

La enfermedad tiene 3 fases arbitrarias: en la primera fase el paciente presenta pródromos tipo influenza caracterizados por fiebre, escalofríos, mialgias, náusea, vómito (como en este caso) e incluso diarrea; esta fase dura 24-48 horas antes de que el paciente desarrolle hipotensión. Un dolor agonizante del sitio primario de infección (en el caso de la paciente a nivel del muslo y cadera derechos, con extensión a región glútea) es el evento más importante durante el inicio del SCT. La taquicardia, taquipnea y fiebre persistente marcan una evolución a la segunda fase de SCT, en la cual se inicia por lo general el manejo terapéutico agresivo. La tercera fase está caracterizada por un repentino establecimiento del choque y falla orgánica múltiple (nuestra paciente llegó a un hospital pediátrico en esta fase), y los pacientes pueden morir luego de 24-48 horas de hospitalización.^{5,7} El abordaje de laboratorio debe incluir biometría hemática, pruebas de función renal, pruebas de función hepática y tiempos de coagulación para la valoración del daño orgánico, además de la toma de cultivos de faringe, sangre y lesiones en piel para

el aislamiento del microorganismo (en este caso se tomaron los estudios de laboratorio pertinentes y se documentó la falla orgánica múltiple; si bien no se obtuvo aislamiento del microorganismo, se reportaron antiestreptolisinas positivas y se documentó fascitis necrosante). La cuenta leucocitaria puede estar elevada o normal. Se debe mantener vigilada la creatinina sérica, sobre todo en la segunda fase donde debuta la hipotensión. La albúmina y el calcio generalmente están bajos al ingreso y sufren un descenso posterior conforme se desarrolla el síndrome de fuga capilar (como en este caso). La CPK sérica está muy elevada en aquellos que presentan fascitis necrosante y mionecrosis (también como en este caso). La trombocitopenia se desarrolla durante el curso de la enfermedad, es un signo temprano de coagulación intravascular diseminada. La gasometría arterial revela acidosis metabólica, la cual se desarrolla por lo general en la etapa temprana de la tercera fase. El síndrome de dificultad respiratoria aguda se desarrolla en el 55% de los pacientes con SCT que reciben manejo convencional (también presente en este caso).^{11,12}

A pesar de que el *S. pyogenes* continúa siendo sensible a betalactámicos (desde penicilinas hasta cefalosporinas y carbapenémicos), la respuesta es pobre a la monoterapia y existe alta morbimortalidad en infecciones agresivas por este agente. Históricamente la penicilina ha sido el antibiótico de elección para el tratamiento de las infecciones estreptocócicas. No se han registrado cepas de SBHGA resistentes a este medicamento. La SGA a la clindamicina es menor del 1%. Un estudio en animales mostró que con un inóculo elevado de bacterias, la penicilina fue menos eficaz sobre el SGA que la clindamicina y que algunas cefalosporinas y también que los macrólidos. A esto se le conoce como efecto

Eagle, que se define como la menor capacidad de unión de las proteínas capsulares con la penicilina. Esto se explica porque las bacterias se encuentran en una fase de crecimiento estacionario, es decir; la tasa de crecimiento disminuye como consecuencia del agotamiento de nutrientes y la acumulación de productos tóxicos por lo que se iguala la tasa de crecimiento celular con la de muerte celular y la penicilina no es eficaz cuando las bacterias no se encuentran en fase de crecimiento logarítmico o exponencial.¹³ Por otro lado, se ha demostrado que la clindamicina, contrario a la penicilina no se ve afectada por el tamaño del inóculo, es un potente supresor de la síntesis de toxina, facilita la fagocitosis de la bacteria inhibiendo la síntesis de la proteína M, tiene un efecto más prolongado que los betalactámicos, tiene efecto inmunosupresor inducido por la producción de lipopolisacáridos en los monocitos y la síntesis de factor de necrosis tumoral.⁵

Es de suma importancia la administración de terapia antimicrobiana oportuna y adecuada, la cual mejora la supervivencia del paciente. La Academia Americana de Pediatría recomienda para el tratamiento de las infecciones invasivas por el SGA el uso combinado de clindamicina que inhibe la síntesis de proteínas a nivel de la subunidad 50s ribosomal, evitando así la formación de uniones peptídicas a 35 o 45 mg/kg/día por vía intravenosa cada seis horas, simultáneamente con la penicilina que inhibe la síntesis de mucopéptido de la pared celular, a dosis de 200,000 a 400,000 UI/kg/día por vía intravenosa cada cuatro horas por la posibilidad de que haya cepas de SGA resistentes a la clindamicina. Además, se demuestra que la clindamicina tiene un efecto protector sobre los lisosomas, mayor efecto post-antibiótico e inhibición de la síntesis de la proteína M y de las exotoxinas.

La identificación de la gravedad del cuadro clínico, el inicio del manejo en segundo nivel y la referencia oportuna de la paciente a tercer nivel de atención ayudaron a una evolución favorable, a pesar del riesgo elevado de mortalidad.

CONCLUSIÓN

El SCT es una patología de inicio agudo caracterizada por hipotensión, falla multiorgánica e incluso hasta la muerte. Está causada por superantígenos de *S. pyogenes* y con menor frecuencia de *S. aureus*. Los distintos cuadros clínicos que lo originan pueden no ser evidentes de partida, sin embargo, lo habitual es que se presente secundario a una varicela con sobreinfección piógena a nivel de piel y tejidos blandos como celulitis o fascitis necrosante. Son fundamentales una sospecha clínica temprana y un tratamiento combinado oportuno para reducir las complicaciones y mortalidad asociadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Larru B, Gerber JS. Cutaneous bacterial infections caused by *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pyogenes* in infants and children. *Pediatr Clin North Am*. 2014 Apr;61(2):457-78.
2. Sanderson-Smith M, De Oliveira DM, Guglielmini J, McMillan DJ, Vu T, Holien JK, Henningham A et al. A systematic and functional classification of *Streptococcus pyogenes* that serves as a new tool for molecular typing and vaccine development. *J Infect Dis*. 2014 Oct 15;210(8):1325-38.
3. Filleron A, Jeziorski E, Michon AL, Rodière M, Marchandin H. Current insights in invasive group A streptococcal infections in pediatrics. *Eur J Pediatr*. 2012 Nov;171(11):1589-98.
4. Zachariadou L, Stathi A, Tassios PT, Pangalis A, Legakis NJ, Papaparaskevas J; et al. Differences in the epidemiology between paediatric and adult invasive *Streptococcus pyogenes* infections. *Epidemiol Infect*. 2014 Mar;142(3):512-9.
5. Loof TG, Rohde M, Chhatwal GS, Jung S, Medina E. The contribution of dendritic cells to host defenses against *Streptococcus pyogenes*. *J Infect Dis*. 2007 Dec 15;196(12):1794-803.
6. Johansson L, Norrby-Teglund A. Immunopathogenesis of streptococcal deep tissue infections. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013;368:173-88.
7. Medina E, Goldmann O, Toppel AW, Chhatwal GS. Survival of *Streptococcus pyogenes* within host phagocytic cells: a pathogenic

- mechanism for persistence and systemic invasion. *J Infect Dis.* 2003 Feb 15;187(4):597-603.
8. Cole JN, Barnett TC, Nizet V, Walker MJ. Molecular insight into invasive group A streptococcal disease. *Nat Rev Microbiol.* 2011 Sep 16;9(10):724-36.
 9. Ramachandran G, Tulapurkar ME, Harris KM, Arad G, Shirvan A, Shemesh R, et al. A peptide antagonist of CD28 signaling attenuates toxic shock and necrotizing soft-tissue infection induced by *Streptococcus pyogenes*. *J Infect Dis.* 2013 Jun 15;207(12):1869-77.
 10. Steer AC, Lamagni T, Curtis N, Carapetis JR. Invasive group A streptococcal disease: epidemiology, pathogenesis and management. *Drugs.* 2012 Jun 18;72(9):1213-27.
 11. Low DE. Toxic shock syndrome: major advances in pathogenesis, but not treatment. *Crit Care Clin.* 2013 Jul;29(3):651-75.
 12. Lithgow A, Duke T, Steer A, Smeesters PR. Severe group A streptococcal infections in a paediatric intensive care unit. *J Paediatr Child Health.* 2014 Sep;50(9):687-92.
 13. Zimbelman J, Palmer A, Todd J. Failure of Beta-lactam Antibiotics (Eagle Effect) and Superiority of Clindamycin in the Treatment of Invasive *Streptococcus pyogenes* Infections. *Pediatric Research* (1998) 43, 161–161.