

SINDROME DE SHOCK TOXICO E INFECCION DE HERIDA QUIRURGICA POR STREPTOCOCCUS PYOGENES

ANDRES ESPARZA, MD*
GERARDO RAMIREZ, MD**
HERNANDO YEPES, MD***

RESUMEN

Se presenta un caso de infección de herida quirúrgica por *Streptococcus pyogenes* (SP) seguida de un síndrome de shock tóxico similar al ya conocido síndrome de shock tóxico producido por infección con *Staphylococcus aureus* (SA). Se hace una revisión sobre la regurgencia del SP como causante de infecciones locales y sistémicas severas y las hipótesis expuestas sobre la fisiopatología del síndrome de shock tóxico producido por el SP.

INTRODUCCION

El *Streptococcus pyogenes* (SP) es una bacteria gram positiva, no móvil, catalasa negativa, que no forma esporas y, facultativamente, puede tener un metabolismo anaeróbico. Es causante de una gran variedad de infecciones como faringitis, impétigo, erisipela, fiebre escarlatina, celulitis, abscesos periamigdalinos y retrofaríngeos, sinusitis, otitis, artritis, neumonía, sepsis puerperal y celulitis perianal. Además es responsable de complicaciones no supurativas como la fiebre reumática y la glomerulonefritis post-estreptocócica (1). En los últimos seis años se ha presentado un renovado interés en la biología y epidemiología de este microorganismo ocasionado no sólo por una resurgencia de

la fiebre reumática, después de largos años de descenso en la prevalencia de la misma, sino también por la aparición de infecciones de inusitada severidad producidas por el SP, como miositis, septicemia, linfadenitis y un síndrome de shock tóxico (SST) de características similares al producido por el *Staphylococcus aureus* (SA) (2-5). En el presente artículo informamos un caso de infección de herida quirúrgica por SP con shock y falla multisistémica reminiscente de los casos descritos con el síndrome de shock tóxico.

DESCRIPCION DEL CASO

Se trata de una paciente de 28 años de edad, procedente de la ciudad de Bucaramanga, previamente sana, quien fue hospitalizada para nefrectomía de su riñón izquierdo para donarlo a un hermano con insuficiencia renal crónica. Los estudios preoperatorios incluyendo cuadro hemático, creatinina, glicemia, y pruebas de coagulación fueron normales. La RX de tórax, la urografía y la arteriografía renal no mostraron anormalidades. El 27 de septiembre/91 se le practicó una nefrectomía izquierda por lumbotomía, bajo anestesia general y

* Profesor Asistente, Departamento de Cirugía, Sección de Urología, Universidad Industrial de Santander, Hospital Universitario Ramón González Valencia, Bucaramanga.

** Profesor Titular de Inmunología, Departamento de Ciencias Microbiológicas, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga.

*** Profesor Asistente, Departamento de Cirugía, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga.

sin complicaciones intraoperatorias. La paciente no recibió antibióticos profilácticos pre ni intraoperatoriamente. Al día siguiente (IX-28/91) se encontró paciente afebril, asténica, pálida y con lipotimia al levantarse. La presión arterial (PA) fué de 60/40 y el pulso de 132 pulsaciones por minuto. Un cuadro hemático mostró una Hb de 11.5 y un hematocrito de 36. La paciente recibió líquidos intravenosos y con una presunción diagnóstica de hemorragia del lecho operatorio se llevó nuevamente a cirugía. A la inspección la herida quirúrgica no mostraba signos inflamatorios, pero a la presión manual se obtuvo material seropurulento en todo su trayecto. Al retirarse las suturas se observó material hemático-purulento y cambios necróticos en fascia y músculo oblicuo externo. Un material fibrinoide amarillo-verdoso bañaba los tejidos necróticos. Se tomó muestra de esta secreción para gram y cultivo, al igual que tres hemocultivos. La exploración de la fosa renal y del pedículo vascular no mostró signos de hemorragia. Se practicó lavado de la herida, debridamiento de los tejidos necróticos, y afrontamiento de la fascia por

planos, dejándose la herida abierta. Se inició tratamiento con Penicilina cristalina y Metronidazole. La paciente fue trasladada a la Unidad de Cuidados intensivos (UCI), para monitoreo de sus funciones vitales. La persistencia de la hipotensión a pesar del uso de líquidos intravenosos, incluyendo cristaloides, llevó a la administración de Dopamina en dosis de 15 mcg/kg/minuto. La RX de tórax al ingreso a la UCI no mostró alteraciones. Los exámenes de laboratorio al ingreso a la UCI fueron: Hb 8 grs%, Hcto 32, leucocitos 14300 con 90% segmentados, 3% cayados, 2% eosinófilos, 3% linfocitos y 2% monocitos; plaquetas 84.000/mm³(VN=150.000-400.000), creatinina 1.72 mgs% (0.5-1.5 mgs%); bilirubina total 2.66 mgs% (VN=0,1-0,8 mgs%) con una bilirubina directa de 2.14 mgs% (VN=0-0,2 mgs%). Na 140 mEq/lit (VN=136-145 mEq/lit), Cloro 109 Meq/lit (VN=90-106 mEq/lit), potasio 3.9 mEq/lit (NV=3.5-5.5 mEq/lit), calcio 4.12 meq/lit, glicemia 85 mgs%, TP 17,8 seg (VN=13-15 sgs), TPTa 56,2 segs (VN=25-40sgs), albúmina 2.5 g% (VN=3-5.5 g%), globulina 3.5 g% (VN=1.5-3 g%) test de la protamina positivo y fibrinógeno 343 mgs%. Los

cultivos de la herida quirúrgica fueron informados positivos para *Streptococcus pyogenes* B-hemolítico del grupo A. Tres hemocultivos tomados simultáneamente no mostraron crecimiento bacteriano. Se le adicionó cefalotina al tratamiento antimicrobiano. El IX-30-91 la PA se había estabilizado en 110/70 con la administración de líquidos y dopamina. Sin embargo, la paciente presentó irregularidad del ritmo cardíaco, bloqueo A-V de grado II al EKG, inyección conjuntival, dificultad respiratoria, hipoventilación en base de hemitórax derecho y estertores en base de hemitórax izquierdo. La RX de tórax mostró opacificación de la mitad inferior de hemitórax derecho e infiltrados parahiliares izquierdos.

Los gases sanguíneos evidenciaron hipoxemia e hipocapnia (pH 7.3 PO₂ 35.5 mm Hg, PCO₂ 33 mm Hg, Sat O₂ 68.5%). Se administró oxígeno con máscara de Venturi a una concentración de FIO₂ de 0.4. A partir del X-1-91 la paciente experimentó rápida mejoría; la infusión de dopamina se pudo disminuir a 10 mcg/kg/minuto, la creatinina descendió a 1 mg% y la auscultación cardiopulmonar mejoró. El IX-6-91 se le dió salida de La UCI con signos vitales normales, sin dopamina y con mejoría auscultatoria y radiológica de los cambios pulmonares. Este mismo día se presentó una erupción eritematosa, moderadamente pruriginosa más acentuada en tronco y en miembros superiores, la cual no presentó descamación ulterior. El X-15-91 se le da de alta en buenas condiciones generales. La posterior determinación de ASTO fue de 400 U Todd.

DISCUSION.

El SP fue descrito inicialmente por Billroth en 1874 en casos de erisipela asociada a infección de herida quirúrgica y en 1879, Pasteur aisló el *Streptococcus* de la sangre en un paciente con sepsis puerperal. En 1920 Dick estableció claramente la relación entre la fiebre escarlatina y la infección por estreptococo (1). Los estudios de Lancefield en la década de los 30 establecieron la presencia de distintos serogrupos y al estreptococo del grupo A como la causa más frecuente de infección por estreptococo en el humano (6). Igualmente Lancefield definió el papel de la proteína M en la virulencia del germen. En la era preantibiótica el SP fue una de las causas más frecuentes de infección de herida quirúrgica y bacteremia, con una mortalidad cercana al 70% (7).

En los últimos cincuenta años se presentó en los países desarrollados un descenso en la incidencia, prevalencia y mortalidad por estas infecciones atribuida a la terapia con antibióticos, el mejoramiento en las condiciones de vida de la población y posiblemente a la menor virulencia del SP (8-10).

Sin embargo, se está acumulando evidencia de que hay nuevamente un cambio en la epidemiología de las enfermedades producidas por el SP. Durante los años 1985-1987 aparecieron publicaciones de brotes de fiebre reumática en poblaciones civiles y militares de los Estados Unidos (2,11-13). A diferencia de lo observado previamente, los afectados no provenían de zonas empobrecidas y congestionadas de las grandes ciudades, sino de áreas sub-urbanas habitadas por individuos de clase media o alta. Aun cuando las características clínicas de los enfermos no diferían a las observadas en décadas pasadas, el compromiso valvular, determinado por técnicas no disponibles anteriormente como la ecocardiografía por Doppler, fue del 91% (3,14-15).

Adicionalmente diversas publicaciones han llamado la atención sobre la emergencia de bacteremia y compromiso multisistémico severo en individuos infectados por el SP (16,17). De enero a agosto de 1986 se identificaron 19 pacientes con bacteremia en Denver, Colorado, representando un aumento significativo en el aislamiento de este microorganismo en relación a períodos anteriores en el mismo hospital (4). En siete de los pacientes no se precisó claramente el origen de su bacteremia, cuatro presentaron una infección cutánea inicial (celulitis, impétigo, absceso, escaras infectadas), siete neumonía y uno infección tanto cutánea como respiratoria. Dos de los pacientes tuvieron un síndrome de dificultad respiratoria, en dos se presentó insuficiencia renal aguda y nueve (47%) murieron. Este y otros estudios mostraron que la bacteremia por SP ocurre en todas las edades pero con mayor frecuencia en los ancianos. Factores predisponentes como enfermedades crónicas debilitantes, medicaciones o entidades que inducen inmunosupresión y el uso de drogas intravenosas están presentes en una buena proporción de los pacientes. Además, un historia de cirugía previa, heridas traumáticas u otras alteraciones de la barrera cutánea conducen a la infección e invasión por el SP (4,18-19). En un estudio realizado en Israel por Dann y col. en 33 pacientes observados en un intervalo de ocho años, la piel fue la puerta de entrada más

común (61% de los casos); una enfermedad crónica subyacente estaba presente en el 69% y la mortalidad global fué del 27%. Como dato interesante, estos investigadores notaron una alta proporción de bacteremia "criptogénica" en el 31% de los pacientes, en su mayoría mujeres jóvenes y previamente sanas (20).

El SP ha sido también aislado en asociación con miositis. En 1985, Adams y cols. (21), describieron dos pacientes que desarrollaron necrosis muscular muy extensa luego de trauma cutáneo insignificante. Los pacientes murieron a pesar de tratamiento médico y quirúrgico agresivo. Igualmente casos de linfadenitis axilar caracterizados por fiebre de inicio agudo, dolor severo en axila y edema de brazo, axila, hombro, región pectoral y fosa supraclavicular han sido informados recientemente (22).

Desde 1965 hasta 1990 se han descrito 13 brotes de infección quirúrgica por SP en los Estados Unidos (23), 11 de los cuales asociados a un portador con contacto directo con el paciente en la sala de cirugía. En la mayoría de ellos se aisló el estreptococo de la vagina o el recto de los portadores. Mastro et al. describieron en 1990 una epidemia de 20 heridas quirúrgicas post-operatorias ocurridas en un mismo hospital de abril de 1985 a agosto de 1988. El 90% de estos pacientes presentó fiebre mayor de 38°C dentro de las 24 horas siguientes al acto operatorio; seis pacientes desarrollaron hipotensión y cuatro (20%) requirieron admisión a la UCI y dos pacientes murieron (10%). Utilizando sofisticadas técnicas epidemiológicas, microbiológicas y métodos tomados de la biología molecular identificaron a un técnico portador del *Strep. pyogenes* en cuero cabelludo como la fuente de contagio (23). En el caso aquí publicado se pudo detectar la presencia de SP en una de las instrumentadores que participaron en el procedimiento quirúrgico. En el anterior y otros estudios se hace énfasis en la rapidez con que usualmente se instaura el cuadro, dentro de las primeras 24-48 horas (7).

En 1978 Todd et al. (24) introdujeron el término síndrome de shock tóxico para describir una nueva enfermedad multisistémica caracterizada por la aparición súbita de fiebre, hipotensión, vómito y diarrea, eritrodermia, eritema conjuntival y lengua en frambuesa seguida por descamación tardía de

las manos y de los pies. La asociación del SST con el SA hecha inicialmente por el mismo Todd fue confirmada en estudios posteriores (25). Actualmente se sabe que el SST es debido a exotoxinas producidas por el SA (26). Willoughly et al. en 1983 considerando que las exotoxinas producidas por el SP tienen propiedades biológicas comparables a las del SA sugirieron la posibilidad de que el *Streptococcus pyogenes* causara este síndrome (27). En 1987, Cone et al. describieron dos pacientes que luego de una celulitis inicial por SP desarrollaron rápidamente un cuadro clínico consistente en fiebre, hipotensión, eritrodermia, inyección conjuntival, síndrome de dificultad respiratoria y pruebas de función hepática anormales. Uno de los pacientes presentó insuficiencia renal oligúrica y marcada alteración de la función cardíaca determinada por ecocardiografía, y finalmente murió. En 1988 fueron publicados en Inglaterra algunos casos de mujeres embarazadas con infección severa con (SP), coagulación intravascular diseminada y alta mortalidad (28,29). Uno de los casos desarrolló una infección rápidamente fatal con hipotensión severa, luego de una faringitis exudativa por SP (29). En ese mismo año Bartter et al. describieron tres pacientes con infección por SP con trastornos multisistémicos semejantes en todo el SST (30). En 1989 Stevens et al. publicaron la serie con el mayor número de casos de SST asociados a SP (31). Estos autores informaron 20 pacientes estudiados de 1986 a 1988 y caracterizados por su relativa juventud: 16 de ellos tenían menos de 50 años y 12 menos de 40. Se destaca que 13 de ellos estaban completamente sanos antes del inicio de su enfermedad. La puerta de entrada fué la piel en 9 y las membranas mucosas en cuatro. Dos de la infecciones cutáneas ocurrieron en heridas quirúrgicas. El 70% presentó fiebre y se detectó shock ya sea al tiempo de su ingreso al hospital o pocas horas después en el 95% de los pacientes. Al igual que en nuestro caso, en algunos de estos pacientes el estado de shock persistió a pesar de la administración de líquidos IV, albúmina e infusión de dopamina. En 11 de los afectados se presentó un síndrome de dificultad respiratoria y 10 requirieron intubación, oxígeno suplementario y ventilación mecánica. Alteraciones en la función renal fueron detectadas en 17 pacientes, las cuales persistieron por 48-72 horas, y dos requirieron diálisis. La mortalidad en este estudio fué del 30%. Pacientes con cuadros clínicos similares han sido informados en otras regiones de los Estados Unidos (32,33), Europa (34-37) y Australia (38).

Cuál o cuáles son las causas del cambio en la epidemiología del SP?. Aún cuando no hay una respuesta satisfactoria, diversas observaciones sugieren la emergencia de cepas más invasivas, que causan infecciones fatales y tienden a producir brotes infecciosos con mayor frecuencia que los serotipos aislados previamente (8,11,13). Así, las cepas aisladas en relación a los brotes epidémicos de fiebre reumática son altamente mucoides y con preferencia de los serotipos de proteína M 1,3 y 18, de reconocida mayor virulencia (11,13). El SP puede producir tres exotoxinas denominadas A, B y C las cuales median no sólo el rash de la fiebre escarlata sino que comparten propiedades tóxicas que incluyen pirogenicidad, facilitación de shock letal, daño hepático y miocárdico y alteración de la permeabilidad vascular y de la barrera hematoencefálica (39). Estructuralmente la exotoxina A del SP tiene una homología casi del 50% con las enterotoxinas B y C del SA (36). Stevens et al. encontró que 8 de 10 cepas aisladas de pacientes con SST producían exotoxina A, siendo muy raro el aislamiento de estreptococos productores de esta exotoxina en años recientes (31). Otros grupos no han podido demostrar la asociación selectiva de cepas productoras de exotoxina A con el SST (37).

Nuestro paciente presentó un cuadro clínico de hipotensión, coagulación intravascular diseminada, síndrome de dificultad respiratoria, hipoalbuminemia y compromiso renal moderado 24 horas después de infección de herida quirúrgica por el SP. La presencia de inyección conjuntival, el rash, la rápida resolución del compromiso pulmonar y del estado de shock y la ausencia de bacteremia sugieren a una toxina como productora de su enfermedad. Este caso ilustra la necesidad de diagnosticar y tratar tempranamente la infección por SP, aún las de apariencia banal, para prevenir su progresión a una enfermedad invasiva o tóxica severa.

SUMMARY

A case of surgical wound infection by *Streptococcus pyogenes* (SP) followed by a toxic shock syndrome, similar to the already known produced by infection with *Staphylococcus aureus* (SA) is presented. A review of the recent changes in the incidence and presentation of infections produced by SP, causing local and systemic severe illness as well as the proposed pathophysiology of the toxic shock syndrome is done.

BIBLIOGRAFIA

1. Bisno Al. *Streptococcus pyogenes*. EN: Principles and Practice of Infectious diseases. Editado por Gerald L. Mandell, R Gordon Douglas, John E. Bennett. New York: Curchill Livingstone 1990;1519-28.
2. Walder, Dashefsky B, Feidt C, Chiponis D, Byers C. Acute Rheumatic Fever in Western Pennsylvania and the Tristate Area. *Pediatrics* 1987;80:371-374.
3. Ferrieri P. Editorial. Acute Rheumatic Fever. The comeback of a disappearing disease. *AJDC* 1987;141:725-727.
4. Group A Beta-Hemolytic Streptococcal bacteremia - Colorado 1989; *MMWR* 1990;39:3-11.
5. Cone La, Woodard Dr, Shclievert PM, Tomory GS. Clinical and Bacteriologic observations of a toxic shock-syndrome due to *Streptococcus pyogenes*. *N Eng J Med* 1987;347:146-149.
6. Lancefield RC. A serological differentiation of human and other groups of hemolytic Streptococci. *J Exp Med* 1932;57:571-95.
7. Gryska P, O'Dea AE. Postoperative Streptococcal wound infection. The anatomy of an epidemic. *JAMA* 1970;213:119-1191.
8. Quinn RW. Comprehensive Review of morbidity and mortality trends for Rheumatic fever, Strptococcal disease and Scarlet fever: The decline of Rheumatic fever. *Rev Infect Dis* 1989;2:928-953.
9. Gordis L. The virtual disappearance of rheumatic fever in the United States: lesson in the rise and fall of disease. *Circulation* 1985;72:1155-63.
10. Gaworzeska E, Colman G. Changes in the patterns of infection caused by *Streptococcus pyogenes*. *Epidemiol Infect* 1988;100:257-69.
11. Schwartz B, Facklam RR, Breiman RF. Changing epidemiology of group A streptococcal infection in the USA. *Lancet* 1990;2:1167-1171.
12. Hosier DM, Craenen JM, Teske DW, Wheller JJ. Re-surgence of Acute Rheumatic fever. *AJDC* 1987;141:730-733.
13. Bisno Al. Group A Streptococcal infections and acute Rheumatic Fever. *N Eng J Med* 1991;325:783-793.
14. Hammersmith Staff Rounds. Rheumatic fever: changes in its incidence and presentation. *BMJ* 1991;302:518-520.
15. Wallace MR, Garst PD, Papadimos TJ, Oldfield EC III. The return of acute rheumatic fever in young adults. *JAMA* 1989;262:2557-61.

16. Black PH, Swartz M, Sharp JT, Kunz LJ, Stokes J, Mcfarland RB. Severe Streptococcal Disease. Observations during an epidemic occurring in Southern New England, 1958-1959. *New Eng J Med* 1961;264:898-902.
17. Ispahani P, Donald FE, Aveline AJ. Streptococcus pyogenes bacteremia: an old enemy subdued, but not defeated. *J Infect* 1988;16:37-46.
18. Kilton LJ, Fossieck BE, Cohen MH, Parker RH. Bacteremia due to Gram-positive cocci in patients with neoplastic disease. *Am J Med* 1979;66:596-602.
19. Rubén FL, Norden CW, Heisler B, Korica Y. An outbreak of Streptococcus pyogenes infections in a nursing home. *Ann Intern Med* 1984;101:494-495.
20. Dan M, Maximova S, Siegman-Igra Y, Gutman R, Rotmensch HH. Varied presentations of sporadic group A Streptococcal Bacteremia: clinical experience and attempt at classification. *Rev Infect Dis* 1990;12:537-542.
21. Adams EM, Gudmundssons, Yocum De, Haselby RC, Craig WA, Sundstrom WR. Streptococcal myositis. *Arch Intern Med* 1985;145:1020-1023.
22. Boyce JM. Severe Streptococcal axillary lymphadenitis. *N Eng J Med* 1990;323:655-658.
23. Mastro TD, Ferley TA, Elliot JA, Facklam RR, Perks JR, Hadler JL, Good RC, Spika JS. An outbreak of surgical wound infections due to group A Streptococcus carried on the scalp. *N Eng J Med* 1990;323:968-972.
24. Todd JK, Fishaut M, Kapral F, Welch T. Toxic-shock syndrome associated with phage-group-I staphylococci. *Lancet* ii:116-18
25. Cheney PJ, Bergdoll MS, Davis JP, Vergeront JM. The disease spectrum, epidemiology, and etiology of toxic-shock syndrome. *Ann Rev Microbiol* 1984;38:315-38.
26. Stevens DL. Invasive Group A Streptococcus infections. *Clin Inf Dis* 1992;14:2-13.
27. Willoughby R, Greenber RN. The Toxic shock syndrome and Streptococcal pyrogenic exotoxins. *Ann Intern Med* 1983;98:559.
28. Swinger GR, Bigrigg MA, Hewitt BG, McNulty CA. Disseminated intravascular coagulation with group A streptococcal infection in pregnancy 1988;i:1456-7.
29. Smyth EG, Weinbren MJ. Severe group A-streptococcal infection. *Lancet* 1988;ii:152.
30. Bartter T, Dascal A, Carroll K, Curley FJ. "Toxic streptococcal syndrome": a manifestation of group A streptococcal infection. *Arch Intern Med* 1988;148:1421-4.
31. Stevens DL, Tanner MH, Winship J, Swartz R, Ries KM, Schlievert PM, Kaplan E. Severe group A Streptococcal infections associated with a toxic shock-like syndrome and scarlet fever toxin A. *N Eng J Med* 1989;321:1-7.
32. Drabick JJ, Lennox J. Group A Streptococcal infections and a toxic shock-like syndrome. *N Eng J Med* 1989;321:1545.
33. Hess EV, Grant KD. Group A Streptococcal infections and a toxic shock-like syndrome. *N Eng J Med* 1989;321:1545-1546.
34. Begovac J, Marton E, Lisic M, Beus I, Boxinovic D, Kuzmasnovic N. Group A beta-hemolytic streptococcal toxic shock-like syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:369-70.
35. Hribalova V. Streptococcus pyogenes and the Toxic shock syndrome. *Ann Intern Med* 1988;108:772.
36. Bohach GA, Fast DJ, Nelson RD, Schlievert PM. Staphylococcal and streptococcal pyrogenic toxins involved in toxic shock syndrome and related illnesses. *Crit Rev Microbiol* 1990;17:251-72.
37. Gaworzewska ET, Hallas G. Group A Streptococcal infections and a toxic shock-like syndrome. *N Eng J Med* 1989;321:1546.
38. Hansman D, Jarvinen A. Group A Streptococcal infections and a toxic shock-like syndrome. *N Eng J Med* 1989;321:1546.
39. Schlievert PM, Bettin KM, Watson D. Production of Pyrogenic exotoxin by groups of Streptococci: Association with group A. *J Infect Dis* 1979;140:676-680.