

Seminarios de la Fundación Española de Reumatología

www.elsevier.es/semreuma



Revisión

Actualización en fascitis necrotizante

Pedro Parra Caballero^{a,*}, Silvia Pérez Esteban^b, María Ester Patiño Ruiz^b, Santos Castañeda Sanz^b y Jesús Alberto García Vadillo^b

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

^b Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 25 de octubre de 2011

Aceptado el 2 de noviembre de 2011

Palabras clave:

Fascitis necrotizante

Mortalidad

Infecciones de partes blandas

Keywords:

Necrotizing fasciitis

Mortality

Soft tissue infections

R E S U M E N

La fascitis necrotizante es una infección rápidamente progresiva de la piel y de los tejidos blandos que suele asociarse con una importante toxicidad sistémica. Su incidencia se ha incrementado durante los últimos años, afectando actualmente a uno de cada 100.000 habitantes en nuestro medio. Supone la forma más grave de infección de partes blandas, debido a la rápida destrucción y necrosis tisular y al desarrollo, en un tercio de los pacientes, de shock y fracaso multiorgánico. Aunque existen factores predisponentes para su aparición, principalmente en la fascitis tipo I o polimicrobiana, en muchas ocasiones se trata de pacientes jóvenes sin comorbilidad asociada, como sucede en los casos de fascitis necrotizante tipo II o estreptocócica. El diagnóstico es esencialmente clínico y en los casos de alta sospecha no debe retrasarse la exploración quirúrgica, ya que su pronóstico depende en gran medida de un diagnóstico precoz y de un tratamiento agresivo inmediato. Pese al mejor conocimiento de su etiopatogenia y a la disponibilidad de herramientas terapéuticas más eficientes, su mortalidad apenas se ha modificado en los últimos años, superando el 25%. El tratamiento se basa en soporte hemodinámico, tratamiento quirúrgico extenso y precoz, y antibioterapia empírica.

© 2011 SER. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Update on necrotizing fasciitis

A B S T R A C T

Necrotizing fasciitis is defined as a rapidly progressive infection of the skin and soft tissue that usually involves severe systemic toxicity. The incidence of this infection has increased in the last few decades and is estimated to affect one out of every 100,000 inhabitants in western European countries. This disease is the most serious form of skin and soft tissue infection, due to rapid destruction and necrosis of the fascia and subcutaneous fat, and the development of shock and multiorgan failure in about one third of patients.

Although there are several predisposing factors for the development of the disease, especially for type I, or polymicrobial, necrotizing fasciitis, many patients are young and have no underlying chronic diseases, as is the case for type II, or streptococcal, necrotizing fasciitis. The diagnosis is mainly clinical, and urgent surgical consultation is required as soon as possible once suspicion is high, as the main determinant of mortality is the delay in surgical treatment. Overall mortality remains high, affecting more than 25% of patients. Surgical debridement is the mainstay of treatment, along with hemodynamic support and broad-spectrum antibiotics.

© 2011 SER. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La fascitis necrotizante (FN) es una infección rápidamente progresiva de la piel y de los tejidos blandos, asociada a destrucción y

necrosis de la fascia y de la grasa, que se acompaña de importante toxicidad sistémica y alta mortalidad.

Existen en la literatura numerosas referencias de esta patología desde la antigüedad. La primera data del siglo V D.C., recogida de la descripción de Hipócrates de una infección cutánea necrotizante facial¹. En 1871 el cirujano militar J. Jones, durante la guerra civil estadounidense, realizó una referencia detallada de la enfermedad, que afectó a 2.642 soldados con una mortalidad cercana al 50%, denominándola *gangrena de hospital*².

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pedroatletico@hotmail.com (P. Parra Caballero).

Tabla 1
Clasificación de las infecciones necrotizantes

<i>Celulitis necrotizantes</i>
Celulitis clostridial
Celulitis anaeróbica no clostridial
Gangrena sinérgica de Meleney
Celulitis necrotizante sinérgica
<i>Fascitis necrotizantes</i>
Tipo I (polimicrobiana)
Tipo II (estreptocócica)
<i>Miositis necrotizante/gangrena gaseosa</i>
<i>Piomiositis</i>

En 1883, A. Fournier publicó la descripción detallada de la infección necrotizante de la región perineal y genital³ que actualmente se conoce como *gangrena de Fournier*. No fue hasta 1924 cuando Meleney estableció la etiología estreptocócica de la FN, tras aislar el estreptococo hemolítico en una muestra de 20 enfermos en Beijing, acuñando el nombre de *gangrena estreptocócica aguda hemolítica*⁴. En 1952, Wilson estableció finalmente el nombre de fascitis necrotizante⁵.

La presencia de necrosis fascial es la condición definitoria de la enfermedad, ya que está ausente en la celulitis necrotizante y en la mionecrosis. La FN supone la forma más grave de infección de partes blandas (tabla 1), y su pronóstico depende esencialmente de un diagnóstico precoz y un tratamiento agresivo inmediato. Pese al mejor conocimiento de su etiopatogenia y a la disponibilidad de herramientas terapéuticas más eficientes, la mortalidad de la FN apenas se ha modificado en los últimos años⁶.

El US Centers for Disease Control and Prevention estima la incidencia de la FN en unos 500-1.000 casos anuales en Estados Unidos, con una tasa de incidencia anual de 0,4 casos por 100.000 habitantes⁷, mientras que en la mayoría de países de Europa occidental ronda alrededor de un caso por 100.000 habitantes⁸. Dicha incidencia se ha incrementado de forma significativa durante los últimos años, probablemente en relación al envejecimiento poblacional y la presencia de mayor número de sujetos inmunosuprimidos⁹. En nuestro país desconocemos datos de su incidencia, aunque según los datos recogidos por el Instituto Nacional de Estadística durante el año 2009 se produjeron en España 54 fallecimientos por FN; el 57,4% correspondió a varones, y el 64,8%, a mayores de 70 años¹⁰.

Etiología y factores de riesgo

En función del agente etiológico, se podrían definir dos entidades diagnósticas¹¹:

- **FN tipo I (polimicrobiana)**. Es una infección habitualmente polimicrobiana, causada en dos de cada tres casos por al menos un germen anaerobio (bacteroides, clostridium, peptoestreptococos) y uno o más anaerobios facultativos (estreptococos no A) y enterobacterias, cuya actuación sinérgica origina la infección¹². *Streptococcus pneumoniae* no suele producir infección de partes blandas, por lo que son infrecuentes las celulitis¹³ y excepcionales los casos de FN por *S. pneumoniae*, casi todos en pacientes de edades extremas con enfermedades crónicas¹⁴. Vibrios y aeromonas son causantes ocasionales de FN. Las diferentes especies de vibrios suelen producir casos de FN de curso fulminante y con alta mortalidad, especialmente en pacientes con comorbilidad asociada, como hepatopatía crónica y diabetes mellitus¹⁵.
- **FN tipo II (estreptocócica)**. Suele tratarse de una infección monomicrobiana, producida fundamentalmente por estreptococos beta-hemolíticos del grupo A (en menor medida C y G), y menos frecuentemente por otras especies, como *Staphylococcus aureus*.

Tabla 2
Principales factores de riesgo para el desarrollo de fascitis necrotizante

<i>Factores generales</i>
Diabetes mellitus
Alcoholismo
Inmunosupresión
Obesidad
Glucocorticoides
Consumo de antiinflamatorios no esteroideos
Enfermedades tumorales
Edades extremas
<i>Factores locales</i>
Heridas cutáneo-mucosas
Traumatismo local
Cirugía local
Venopunción
Arteriopatía periférica

Los estreptococos del grupo A (SGA), como *S. pyogenes*, son cocos grampositivos aerobios que suelen causar infecciones faríngeas y de piel y tejidos blandos¹⁶. Con menos frecuencia ocasionan infecciones invasivas, definidas como bacteriemia, neumonía, FN, miositis gangrenosa o cualquier otra infección en la que se aisle dicho estreptococo de un lugar estéril¹⁷.

S. aureus es una causa infrecuente de FN, con una incidencia estimada de 0,1/100.000 habitantes¹⁸. A pesar de que la mayoría de ellas son producidas por cepas sensibles a betalactámicos y se asocian con baja mortalidad¹⁹, en los últimos años se ha incrementado el número de aislamientos de *S. aureus* resistente a metilina (SARM) de probable origen comunitario en los pacientes con FN²⁰, con presencia en la mayoría de ellos de leucocidina de Panton-Valentine (LPV)²¹⁻²³. De hecho, las infecciones más frecuentes producidas por SARM extrahospitalario son las de piel y las de tejidos blandos²⁴. Existen determinados colectivos con mayor riesgo de infección por SARM extrahospitalario²⁵: niños menores de dos años, atletas, usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP), homosexuales, militares, veterinarios e individuos institucionalizados.

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de esta FN son la inmunosupresión, la diabetes mellitus, la arteriopatía periférica y las cirugías recientes, condiciones cada vez más prevalentes en el mundo occidental (tabla 2)²⁶⁻²⁸. La posible relación entre el consumo crónico de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y la incidencia y progresión de FN, que podría ser explicada por el enmascaramiento de los signos inflamatorios en la fase inicial de la enfermedad, no fue confirmada en una revisión de 5 series²⁹.

En la literatura se han descrito algo más de 30 casos de FN asociada a enfermedades reumáticas, en su mayoría en pacientes con lupus eritematoso sistémico tratados con corticosteroides^{30,31}. Los estudios poblacionales de pacientes con artritis reumatoide (AR) muestran que dichos enfermos presentan un aumento del riesgo de infección en comparación con pacientes sin dicha enfermedad. En algunos de tales estudios se han encontrado factores predictores de infección, como edad avanzada, manifestaciones extraarticulares, factor reumatoide positivo, comorbilidades (enfermedad pulmonar crónica, alcoholismo, enfermedad orgánica cerebral y diabetes mellitus), uso de glucocorticoides y tratamientos biológicos^{32,33}. Se ha observado asimismo un incremento de riesgo de infecciones de partes blandas en los pacientes con AR^{34,35}, y parece existir un mayor riesgo en los pacientes que reciben tratamiento con anti-TNF respecto a los que reciben fármacos modificadores de la enfermedad (FAME)^{36,37}. Un metaanálisis publicado en 2008 mostró que otros fármacos biológicos para el tratamiento de la AR no anti-TNF, como el rituximab, el abatacept o la anakinra, no parecen relacionarse con un incremento del riesgo de infecciones³⁸. Por último, también aparecen publicados algunos casos de infecciones necrotizantes en enfermos gotosos³⁹.

Patogenia e histología

El conocimiento de la patogenia de la enfermedad es esencial para comprender el curso clínico y la importancia del diagnóstico precoz en el pronóstico de la FN^{40,41}. El proceso se inicia en la fascia superficial, donde las bacterias proliferan y producen toxinas y enzimas que permiten la extensión de la enfermedad de forma horizontal por dicha fascia. Se cree que enzimas como la hialuronidasa, capaces de originar la degradación de la fascia, juegan un papel fundamental en este proceso. La proliferación bacteriana produce necrosis de la fascia superficial y trombosis de los microvasos, lo cual origina liberación de mediadores inflamatorios e isquemia tisular, que perpetúan la lesión de dichos tejidos. Cuando se destruye la fascia superficial y existe isquemia del tejido celular subcutáneo la infección progresa de forma vertical, afecta a los planos profundos y a la dermis superficial, y aparecen entonces los signos clínicos locales de la enfermedad: necrosis cutánea, ulceración y presencia de lesiones ampollas.

Histológicamente, aparece necrosis de la fascia superficial, infiltración de la misma y de la dermis profunda por polimorfonucleares y células del sistema mononuclear fagocítico, trombosis de los microvasos, destrucción y licuefacción de la grasa y proliferación bacteriana. Se ha descrito la presencia de trombosis microvascular a distancia, como en el caso de un paciente que falleció por una FN en el codo, en el que se encontraron trombos en los lechos vasculares pulmonar, esplénico y cardiaco⁴². A diferencia de la erisipela, no suelen encontrarse microorganismos en la epidermis, y la existencia de linfangitis es excepcional.

Manifestaciones clínicas

La FN tipo I suele afectar a pacientes con comorbilidades asociadas y es frecuente encontrar una puerta de entrada (traumatismos cutáneos, heridas quirúrgicas, venopunciones, lesiones vesiculosas cutáneas, picaduras de insectos, mordeduras animales...). En los diabéticos, el proceso se suele iniciar en la región distal de las extremidades inferiores, en especial en los enfermos con vasculopatía y neuropatía periféricas. Otras localizaciones menos frecuentes son la región cervical y la perineal:

- La FN cervical, o angina de Ludwig, se suele originar a partir de un foco infeccioso odontógeno; las piezas dentarias más frecuentemente involucradas son el segundo y el tercer molares⁴³. Con menor frecuencia el proceso tiene su inicio en un traumatismo cervical, abscesos faríngeo o amigdalino, sinusitis, adenitis o infecciones de tumores en la región cervicofacial⁴⁴.
- La infección perineal, o gangrena de Fournier, se origina por la penetración de bacterias entéricas en el espacio fascial perianal, por vía gastrointestinal o uretral, y puede extenderse rápidamente a la pared abdominal anterior, a los glúteos, al escroto y al pene.

Los pacientes con FN tipo II son habitualmente sanos y suele ser difícil documentar una puerta de entrada.

El curso clínico se suele iniciar en forma de dolor de gran intensidad, desproporcionado inicialmente respecto a la ausencia de evidentes signos cutáneos. Se ha descrito una clasificación clínica en 3 estadios para definir el proceso clínico de la FN⁴⁵:

- En una primera fase aparecen los signos inflamatorios locales cutáneos, y lo más llamativo es el dolor. En el 20% de casos aparece un síndrome seudogripal, y en el 10% puede existir un eritema escarlatiniforme.
- En un segundo estadio pueden aparecer ampollas o flictenas, induración cutánea y fluctuación. La presencia de ampollas es un

dato muy específico pero poco sensible; aparece tan solo en el 25-30% de los casos y suele traducir una extensa destrucción tisular. Su contenido es inodoro en infecciones estreptocócicas y fétido en el caso de infecciones por anaerobios.

- En una tercera fase las ampollas se rellenan de contenido hemorrágico, la destrucción de las fibras nerviosas produce anestesia cutánea, la presencia de gas en las infecciones por gérmenes anaerobios da lugar a crepitación y aparece necrosis cutánea. Algunos autores han estimado que durante esta tercera fase clínica de la enfermedad se produce una destrucción de hasta 4 cm² de superficie cutánea cada hora⁴⁶.

Existen cuatro signos clínicos principales que deben hacer sospechar la presencia de una infección necrotizante: edema e induración más allá del área eritematosa, existencia de ampollas o flictenas (en especial si su contenido es hemorrágico), crepitación o presencia de gas en las pruebas de imagen, y ausencia de linfangitis o adenitis asociada.

Síndrome del shock tóxico estreptocócico (SSTS)

Las infecciones invasivas producidas por SGA (bacteriemia, neumonía, FN, miositis gangrenosa o cualquier otra infección en la que se aísle dicho estreptococo de un lugar estéril) se acompañan en casi una tercera parte de las ocasiones de un shock tóxico estreptocócico, definido como una infección estreptocócica asociada a la rápida aparición de shock y fracaso multiorgánico⁴⁷. Estas infecciones estreptocócicas han incrementado su incidencia en los países desarrollados durante los últimos años, afectando a sujetos de cualquier edad y en su mayoría sin comorbilidad asociada^{48,49}. De forma excepcional se han descrito brotes epidémicos de infecciones graves por SGA⁵⁰.

El SSTS está mediado por toxinas que actúan como superantígenos y que son responsables de la activación masiva de las células mediadoras de la reacción inflamatoria, produciendo destrucción tisular y toxicidad sistémica. A pesar de que aún no se conocen por completo los factores de virulencia asociados al SSTS, se postula que en dicho proceso existen dos componentes fundamentales:

- La *proteína M* es una proteína filamentosa transmembrana del SGA que tiene propiedades antifagocíticas y contribuye a la adhesión tisular y a la hiperactivación del sistema inmune⁵¹. Su gran variabilidad determina la existencia de más de 80 serotipos de SGA; los que carecen de proteína M son menos virulentos, y los tipos 1, 2, 12 y 28 son los más frecuentemente aislados en los pacientes con SSTS⁵².
- Las *exotoxinas pirogénicas estreptocócicas* (EPS) inducen la liberación de citocinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral alfa [TNF- α], interleucinas 1 β y 6) mediante la activación de células presentadoras de antígeno. Se cree que el TNF- α es el principal mediador de la fiebre, el shock y la destrucción tisular del SSTS^{53,54}. Se sugiere un papel patogénico para el superantígeno estreptocócico, una exotoxina pirogénica aislada a partir de un estreptococo del serotipo M-3⁵⁵, aunque todavía no ha sido demostrado.

Clínicamente, el SSTS conlleva la aparición de shock y fracaso multiorgánico. En el 20% de los pacientes con SSTS no existen signos de afectación cutánea. Pese al tratamiento precoz, en el 90% de los pacientes persiste el shock a las 8 h de ingreso¹⁷. Al diagnóstico, existe deterioro del nivel de conciencia en el 55% de los pacientes, y algo más de la mitad de casos desarrollan un síndrome de distrés respiratorio agudo, que suele aparecer tras la instauración de hipotensión⁵⁶. Otras complicaciones que pueden aparecer de forma ocasional son la coagulación intravascular diseminada y el síndrome de Waterhouse-Friederichsen⁵⁷.

Tabla 3
Criterios diagnósticos de la fascitis necrotizante tipo II

Necrosis cutánea con afectación fascial
Afectación sistémica (al menos uno de los siguientes):
Muerte
Shock/hipotensión ^a
Coagulación intravascular diseminada
Disfunción orgánica:
Distrés respiratorio agudo
Fallo renal ^b
Hepatopatía ^c
Aislamiento del estreptococo grupo A a partir de un sitio estéril
Confirmación serológica del estreptococo grupo A^d
Crecimiento de cocos grampositivos en el tejido necrótico

^a Caso definitivo: 1 + 2 + 3. Caso probable: 1 + 2 + (4 o 5).

^b PAS \leq 90 mmHg.

^c Creatinina \geq 2 mg/dl en adultos, o \geq 2 veces el valor habitual en los pacientes con enfermedad renal crónica.

^d Elevación de transaminasas o bilirrubina \geq 2 veces el valor normal para la edad, o del valor habitual en los pacientes con hepatopatía crónica.

^e Definido como un incremento de al menos 4 veces los títulos de estreptolisina O o ADNasa B.

Analíticamente, en el 40-50% de los pacientes el fallo renal—definido por la presencia de hemoglobinuria y elevación de creatinina sérica— precede a la hipotensión, por lo que es un acontecimiento precoz en el proceso patogénico¹⁷. La hipotensión, la mioglobinuria y la hemoglobinuria (secundaria a hemólisis) contribuyen a la afectación renal, que suele tardar 4-6 semanas en recuperarse y en la que muchos de los enfermos precisan diálisis¹⁷. Los hemocultivos son positivos en el 60% de los pacientes con SSTS¹⁷.

Diagnóstico

El diagnóstico de la FN es inicialmente clínico, confirmado siempre por los hallazgos quirúrgicos, tanto histológicos como microbiológicos (tabla 3)⁵⁸.

Los hallazgos intraoperatorios suelen incluir la presencia de necrosis cutánea y fascial, falta de adherencia fascial a los planos profundos, ausencia de hemorragia en los planos fasciales durante la disección, y presencia de exudado en los planos cutáneos. La confirmación diagnóstica se obtiene mediante el cultivo y el análisis histológico de los tejidos blandos afectados.

La realización de una biopsia cutánea para el diagnóstico precoz de la FN, que consiste en el análisis histológico y gram inmediatos de una muestra cutánea profunda⁴⁰, no se aconseja en los casos de alta sospecha; en tales casos debe realizarse una exploración quirúrgica inmediata⁵⁹.

Analíticamente se pueden encontrar datos de afectación sistémica, en presencia de hepatopatía, coagulopatía y fallo renal. En comparación con las infecciones de partes blandas menos severas, la leucocitosis está presente en el 84% de casos, y frecuentemente hay un recuento leucocitario $>20.000/\text{mm}^3$, un nitrógeno ureico >18 mg/dl y una creatinina sérica $\geq 1,2$ mg/dl⁵⁹. En 2004, Wong y Khin propusieron el Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis (LRINEC score), un índice analítico que ayudaría a establecer la probabilidad diagnóstica de la FN de forma precoz, aunque no ha sido validado aún en estudios prospectivos (tabla 4)^{60,61}. Un índice LRINEC ≥ 6 permitiría establecer la sospecha de FN, mientras que un resultado ≥ 8 sería altamente predictivo de la enfermedad.

La utilidad clínica de la pulsioximetría para establecer el diagnóstico diferencial entre la FN y las infecciones de tejidos blandos menos severas no ha sido establecida⁶².

Cuando la sospecha clínica es alta, el desbridamiento quirúrgico no debería posponerse por la realización de una técnica de imagen, cuya tasa de falsos negativos es elevada⁴¹. La tomografía

Tabla 4
Indicador analítico de riesgo de fascitis necrotizante (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis, LRINEC score)

	Puntos
Proteína C reactiva, mg/l	
<150	0
>150	4
Recuento leucocitario, por mm^3	
<15.000	0
15-25.000	1
>25.000	2
Hemoglobina, g/dl	
>13,5	0
11-13,5	1
<11	2
Sodio, mmol/l	
≥ 135	0
<135	2
Creatinina, mg/dl	
$\leq 1,6$	0
>1,6	2
Glucemia, mg/dl	
≤ 180	0
>180	1

computarizada (TC) es el estudio de imagen de elección, dada su mayor disponibilidad y rápida realización en comparación con la resonancia magnética (RM)⁶³. La TC permite identificar engrosamiento y edema de la fascia profunda y presencia de gas en los planos fasciales (figs. 1 y 2). La administración de contraste intravenoso no proporciona más información y sí condiciona una mayor duración de la prueba⁶⁴. La RM posee una sensibilidad del 90-100% y una especificidad del 50-80% para el diagnóstico de las infecciones necrotizantes de los tejidos blandos^{65,66}. La ecografía y la radiología simple son de menor utilidad^{67,68}.

El diagnóstico microbiológico local debe realizarse a partir de los tejidos obtenidos en el proceso quirúrgico, idealmente de la zona periférica a la necrosis, donde existe tejido viable. El cultivo del



Figura 1. TC abdominopélvica (A) y de las extremidades inferiores (B) de una paciente de 60 años, diabética, con carcinoma endometrial metastásico, con extensa fascitis necrotizante perineal (flecha, imagen A), retroperitoneal, pared abdominal anterior y extremidades inferiores (flechas, imagen B). El cultivo de un absceso del muslo izquierdo fue positivo para *E. coli* multisensible.

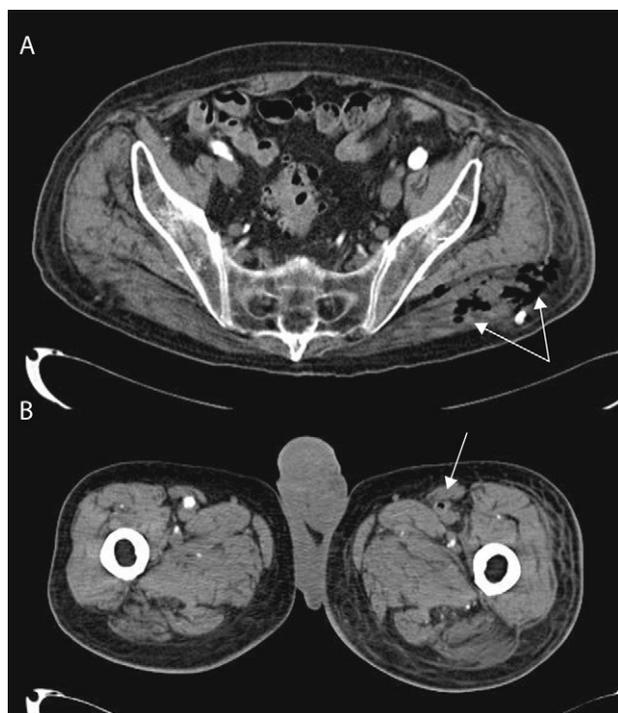


Figura 2. TC abdominal de un varón de 86 años, diabético y con antecedentes de cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular, con fascitis necrotizante por *Clostridium septicum* de localización retroperitoneal con extensión glútea (flechas, imagen A) y cuadrípital izquierda, con trombosis séptica arterial femoral izquierda (flecha, imagen B).

exudado vesicular o de la superficie cutánea es poco rentable⁶³. Los hemocultivos son positivos en aproximadamente el 60% de pacientes con SSTS⁴⁸. Los hemocultivos positivos suelen ser polimicrobianos en los casos de FN tipo I, y pueden no reflejar exactamente los microorganismos implicados en la infección local. En un estudio retrospectivo realizado por Hsiao et al. en 2008, los hemocultivos fueron positivos en el 29% de pacientes con FN (en el 7% de ellos polimicrobianos) y los cultivos quirúrgicos en el 76% (en el 30% de ellos polimicrobianos)⁶⁹.

Pronóstico

A pesar de un tratamiento intensivo precoz, la mortalidad de la FN es elevada. La tasa de mortalidad se establece en torno al 21% para los pacientes con FN tipo I¹² y entre el 14 y el 34% para la FN tipo II^{9,17}, el 22% en los casos de angina de Ludwig⁷⁰ y del 22 al 40% para la gangrena de Fournier⁷¹. De los pacientes con FN tipo 2, la mortalidad es mayor para los que desarrollan un shock tóxico estreptocócico, situándose esta en el 28 al 70%^{49,72,73}.

Los principales determinantes de la mortalidad en los pacientes con FN son el diagnóstico y el desbridamiento quirúrgico precoces, como se ha demostrado en diversos estudios⁷⁴⁻⁷⁶. Wong et al. encontraron una mortalidad 9 veces mayor para los pacientes en los que la exploración quirúrgica se realizaba más allá de las primeras 24 h tras su llegada al hospital¹². Aunque no existen en la literatura trabajos prospectivos de suficiente tamaño muestral que estudien los factores pronósticos de la enfermedad, se han descrito como posibles factores determinantes de mortalidad^{9,69,77-78}: edades extremas, presencia de hipotensión, leucopenia y bacteriemia, infección por aeromonas o vibrios y localización en la región abdominoperineal. La virulencia de determinadas cepas de SGA se ha postulado también como un determinante de mortalidad⁴⁸.

La escala APACHE-II parece tener importancia pronóstica en esta entidad al diagnóstico⁷⁹.

En 2005, Anaya et al. estudiaron de forma retrospectiva los factores pronósticos en 166 pacientes con FN⁸⁰. Los factores que se asociaron a una mayor mortalidad fueron la presencia de leucocitosis $>30.000/\text{mm}^3$, creatinina $>2 \text{ mg/dl}$, infección por clostridium y presencia de cardiopatía previa.

Elliot et al. demostraron en 1996 una alta morbilidad para los pacientes que sobrevivieron a la enfermedad: otras infecciones nosocomiales (76%), fallo renal agudo (32%), necesidad de ventilación mecánica (29%), crisis comiciales (5%), accidentes cerebrovasculares (4%), paro cardiorrespiratorio (3%) e insuficiencia cardíaca (2%)⁸¹.

Tratamiento

El tratamiento de la FN comprende medidas de soporte hemodinámico, un extenso desbridamiento quirúrgico precoz y antibioterapia (tabla 5), además de las medidas de cuidado generales cuando sean necesarias (elevación e inmovilización del miembro afectado, sedación, analgesia con opiáceos, diálisis —en presencia de acidosis o hiperpotasemia grave—, nutrición parenteral, corrección de las alteraciones electrolíticas...). Habitualmente es necesario el manejo integral en una unidad de cuidados intensivos, cuyos aspectos específicos no son abordados en esta revisión. El 90% de los pacientes con SSTS precisan intubación y ventilación mecánica⁷³.

Shock

Se debe iniciar la reanimación hemodinámica de forma precoz, en especial cuando existe hipotensión o evidencia de disfunción orgánica, y se deben emplear aminas vasoactivas en caso de shock refractario a la reposición de volumen, aunque no existen estudios controlados que evalúen su eficacia en esta situación.

Tratamiento quirúrgico

Como ya se ha comentado, el tratamiento quirúrgico es la base del tratamiento de la FN, y su retraso es el principal factor determinante de mortalidad. Los objetivos de la cirugía son confirmar el diagnóstico de sospecha, realizar una necrosectomía, un desbridamiento quirúrgico extenso y el drenaje de las posibles colecciones existentes, y la obtención de material para el diagnóstico histológico y microbiológico. Se recomienda realizar reevaluación quirúrgica al menos tras 24 h de la inicial, y posteriormente tantas veces como sea preciso hasta conseguir eliminar todo el tejido necrótico y el control de la infección local⁸².

Las recomendaciones para los agentes tópicos, apósitos y autoinjertos son similares a las de los grandes quemados. El beneficio del desbridamiento enzimático y de las soluciones cáusticas no ha sido establecido mediante estudios controlados, al igual que sucede con los dispositivos de cierre quirúrgico asistidos mediante vacío⁶³.

La amputación de la extremidad es necesaria en el 20% de los casos de FN de las extremidades, y más frecuentemente en UDVP⁸². Suele requerirse amputación en casos de infección fulminante, afectación articular o persistente pese al tratamiento quirúrgico y antibiótico adecuados.

Tratamiento antibiótico

Debe iniciarse de forma precoz y empírica ante la sospecha de FN. El régimen antibiótico debe basarse en la sospecha clínica^{56,59,81}:

- Para la FN tipo I se debe basar en una combinación de ampicilina o ampicilina-sulbactam más clindamicina o metronidazol. En los pacientes con hospitalización reciente o toma previa de

Tabla 5
Resumen del tratamiento empírico inicial de la fascitis necrotizante

Soporte hemodinámico y respiratorio, habitualmente en unidad de cuidados intensivos Desbridamiento quirúrgico precoz y extenso Tratamiento antibiótico empírico FN tipo I <ul style="list-style-type: none"> • Carbapenem (de elección, en especial si hay un ingreso reciente o antibioterapia previa) • Ampicilina/ampicilina-sulbactam más clindamicina/metronidazol <ul style="list-style-type: none"> – En la FN cervical suele ser eficaz la penicilina o la clindamicina – Se debe asegurar cobertura anti-SAMR en las poblaciones con alta prevalencia, en especial en UDVP Otras medidas terapéuticas: <ul style="list-style-type: none"> • Inmunoglobulinas intravenosas: resultados prometedores en estudios no controlados; no aprobado por la FDA para el tratamiento de la FN • Oxígeno hiperbárico: resultados inconsistentes • Anticuerpos anti-TNF: no probados en humanos • Profilaxis post-exposición 	FN tipo II <ul style="list-style-type: none"> • Penicilina G más clindamicina
--	--

FN: fascitis necrotizante; SAMR: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina; FDA: Food and Drug Administration; TNF: factor de necrosis tumoral; UDVP: usuarios de drogas por vía parenteral.

antibióticos se debería ampliar la cobertura frente a gérmenes gramnegativos, sustituyendo la ampicilina por piperacilina-tazobactam o por un carbapenem. La penicilina o la clindamicina suelen ser eficaces en el tratamiento de la FN cervical.

- Para la FN tipo II (estreptocócica), a pesar de que no existen estudios aleatorizados bien diseñados y de amplio tamaño muestral, se recomienda la administración de penicilina G más clindamicina⁵⁶.

A pesar de que el SGA presenta una alta sensibilidad a beta-lactámicos, las infecciones severas producidas por dicho germen se asocian con una elevada mortalidad cuando se tratan con penicilina en monoterapia^{17,48}.

La clindamicina parece ser más eficaz que la penicilina como monoterapia en el tratamiento de las infecciones cutáneas por SGA⁸³. Se ha sugerido que esta diferencia se podría deber a varios factores relacionados con la clindamicina: su eficacia no es dependiente del tamaño del inóculo bacteriano o de la capacidad de proliferación bacteriana⁸⁴, tiene mayor efecto postantibiótico⁸⁵, es capaz de suprimir la síntesis de exotoxinas bacterianas⁸⁶, inhibe la síntesis de la proteína M transmembrana⁸⁷ e induce la supresión del TNF⁸⁸.

Se debería asegurar cobertura antibiótica frente al SARM de forma empírica en las poblaciones en las que sea prevalente, y en especial en los UDVP^{22,23,89}. La incidencia de SARM resistente a la clindamicina impide la utilización de ésta en monoterapia para asegurar la cobertura de bacterias grampositivas en infecciones graves⁶³.

No hay estudios que determinen la duración óptima del tratamiento antibiótico, por lo que debería individualizarse según la evolución clínica.

Otras medidas terapéuticas

- **Inmunoglobulinas intravenosas (IGIV).** Su efecto beneficioso se atribuye a su capacidad para neutralizar las exotoxinas circulantes, impedir la proliferación de los linfocitos T e inhibir la producción de otros factores de virulencia, como el TNF- α y la interleucina 6⁹⁰. Mientras que un estudio no controlado y de pequeño tamaño muestral llevado a cabo por Norrby-Teglund et al. en 2005 mostró un importante incremento de la supervivencia en los pacientes tratados con IGIV⁹¹, dos estudios realizados en 2006 limitan su beneficio clínico a los pacientes críticos con infecciones necrotizantes estafilocócicas o estreptocócicas^{92,93}. Se precisa de más estudios para establecer una recomendación definitiva acerca de la eficacia de las IGIV, y su indicación para la FN no ha sido aprobada por la FDA.

Respecto a la utilización de las IGIV en el SSTS, un estudio desarrollado por Darenberg en 2003 encontró una mortalidad 3,6 veces mayor en el grupo que no recibió IGIV⁹⁴.

- **Oxígeno hiperbárico.** Se sugiere que podría inhibir la producción de exotoxinas y mejorar la capacidad fagocítica de los neutrófilos⁹⁵. Aunque la evidencia de su eficacia es mayor en las infecciones clostridias⁹⁶, los resultados en las infecciones necrotizantes cutáneas son inconsistentes⁹⁷. Un trabajo desarrollado por Mindrup en 2005 sobre 42 pacientes con gangrena de Fournier encontró un incremento de la mortalidad, de la morbilidad y del coste económico en los pacientes tratados con oxígeno hiperbárico⁹⁸.
- **Anticuerpos anti-TNF.** A pesar de no haber sido estudiados sus beneficios en humanos, sus efectos en modelos animales son esperanzadores⁹⁹.
- **Profilaxis postexposición.** Su beneficio en los contactos de pacientes que desarrollan infecciones invasivas por SGA no ha sido suficientemente estudiado. Se cree que podría ser beneficiosa la profilaxis con penicilina en los sujetos que hayan mantenido contacto con el paciente, en especial los inmunodeprimidos, los recién nacidos, los niños con varicela o los sujetos en el postoperatorio inmediato¹⁰⁰. Por este motivo, Douglas sugiere realizar aislamiento de contacto en los pacientes con infecciones estreptocócicas graves¹⁰¹.

Conclusión

La FN es una patología de creciente incidencia que asocia una importante morbimortalidad, dado su curso rápido y su amplia destrucción tisular, asociada en muchos pacientes a la aparición de shock séptico. La similitud clínica en sus fases iniciales a determinadas patologías reumatológicas, con predominio del dolor y signos inflamatorios locales, así como el hecho de su mayor prevalencia en pacientes inmunodeprimidos (pacientes con lupus eritematoso sistémico o AR tratados de forma crónica con glucocorticoides y/o fármacos inmunomoduladores), hacen necesario que los reumatólogos conozcamos esta entidad para asegurar una sospecha clínica precoz y un inicio rápido de las medidas terapéuticas adecuadas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Morantes MC, Lipsky B. Flesh-eating bacteria: Return of an old nemesis. *Int J Derm.* 1995;34:461-3.
2. Quirk WF, Sternbach G, Joseph Jones: Infection with flesh eating bacteria. *J Emerg Med.* 1996;14:747-53.

3. Fournier A. Gangrene foudroyante de la verge. *Semaine Med.* 1883;3:345.
4. Meleney FL. Hemolytic streptococcus gangrene. *Arch Surg.* 1924;9:317–64.
5. Wilson B. Necrotizing fasciitis. *Am Surg.* 1952;18:416–31.
6. McHenry CR, Piotrowski JJ, Petrinic D, Malangoni MA. Determinants of mortality in necrotizing soft tissue infections. *Ann Surg.* 1995;221:558–63.
7. The Centers for Disease Control and Prevention, 2009. Group A Streptococcal (GAS) disease [consultado 3 Sept 2011]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/nccd/odbmd/diseaseinfo/groupastreptococcal.g.htm>
8. Nowak R. Flesh-eating bacteria: Not new, but still worrisome. *Science.* 1994;264:1665.
9. Kaul R, McGeer A, Low DE, Green K, Schwartz B. Population based surveillance for Group A streptococcal necrotizing fasciitis: Clinical features, prognostic indicators, and microbiologic analysis of seventy-seven cases. Ontario Group A Streptococcal Study. *Am J Med.* 1997;103:18–24.
10. Instituto Nacional de Estadística 2010. Madrid: INE [consultado 1 Sept 2011]. Disponible en: <http://www.ine.es>
11. Giuliano A, Lewis F, Hadley K, William Blaisdell F. Bacteriology of necrotizing fasciitis. *Am J Surg.* 1977;134:52–7.
12. Wong CH, Chang HC, Pasupathy S, Khin LV, Tan JL, Low CO. Necrotizing fasciitis: Clinical presentation, microbiology and determinants of mortality. *J Bone Joint Surg Am.* 2003;85A:1454–60.
13. Lawlor MT, Crowe HM, Quintiliani R. Cellulitis due to *Streptococcus pneumoniae*: case report and review. *Clin Infect Dis.* 1992;14:247–50.
14. Taylor SN, Sanders CV. Unusual manifestations of invasive pneumococcal infection. *Am J Med.* 1999;107:125–27S.
15. Fujisawa N, Yamada H, Kohda H, Tadano J. Necrotizing fasciitis caused by *Vibrio vulnificus* differs from that caused by streptococcal infection. *J Infect.* 1998;36:313–6.
16. Bisno AL, Stevens DL. Streptococcal infections of skin and soft tissues. *N Engl J Med.* 1996;334:240–5.
17. Stevens DL, Tanner MH, Winship J, Swartz R, Ries KM, Schlievert PM, et al. Severe group A streptococcal infections associated with a toxic shock-like syndrome and scarlet fever toxin A. *N Engl J Med.* 1989;321:1–7.
18. Davis SL, Perri MB, Donabedian SM, Manierski C, Singh A, Vager D, et al. Epidemiology and outcomes of community associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *J Clin Microbiol.* 2007;45:1705–11.
19. Morgan WR, Caldwell MD, Brady JM, Stemper ME, Reed KD, Shukla SK. Necrotizing fasciitis due to a methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* isolate harboring an enterotoxin gene cluster. *J Clin Microbiol.* 2007;45:668–71.
20. Cheng NC, Wang JT, Chang SC, Tai HC, Tang YB. Necrotizing fasciitis caused by *Staphylococcus aureus*: The emergence of methicillin-resistant strains. *Ann Plast Surg.* 2011;67:632–6.
21. Olsen RJ, Burns KM, Chen L, Kreiswirth BN, Musser JM. Necrotizing fasciitis in a human immunodeficiency virus-positive patient caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol.* 2008;46:1144–7.
22. Lee TC, Carrick MM, Scott BG, Hodges JC, Pham HQ. Incidence and clinical characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* necrotizing fasciitis in a large urban hospital. *Am J Surg.* 2007;194:809–12.
23. Lee YT, Lin JC, Wang NC, Peng MY, Chang FY. Necrotizing fasciitis in a medical center in northern Taiwan: Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the community. *J Microbiol Immunol Infect.* 2007;40:335–41.
24. Naimi TS, LeDell KH, Boxrud DJ, Groom AV, Steward CD, Johnson SK, et al. Epidemiology and clonality of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Minnesota, 1996–1998. *Clin Infect Dis.* 2001;33:990–6.
25. Hawkes M, Barton M, Conly M, Nicolle L, Barry C, Ford-Jones E. Community-associated MRSA: Superbug at our doorstep. *CMAJ.* 2007;176:54–6.
26. Roujeau JC. Necrotizing fasciitis. Clinical criteria and risk factors. *Ann Dermatol Venerol.* 2001;128:376–81.
27. Taviloglu K, Cabioglu N, Cagatay A, Yanar H, Ertekin C, Baspinar I, et al. Idiopathic necrotizing fasciitis: Risk factors and strategies for management. *Am Surg.* 2005;71:315–20.
28. Chen JL, Fullerton KE, Flynn NM. Necrotizing fasciitis associated with injection drug use. *Clin Infect Dis.* 2001;33:6–15.
29. Aronoff DM, Bloch KC. Assessing the relationship between the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs and necrotizing fasciitis caused by group A streptococcus. *Medicine (Baltimore).* 2003;82:225–35.
30. Kamran M, Wachs J, Putterman C. Necrotizing fasciitis in systemic lupus erythematosus. *Sem Arthritis Rheum.* 2008;37:236–42.
31. Hashimoto N, Sugiyama H, Asagoe K, Hara K, Yamasaki O, Yamasaki Y, et al. Fulminant necrotizing fasciitis developing during long term corticosteroid treatment of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:848–9.
32. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46:2294–300.
33. Mok MY, Wong SY, Chan TM, Tang WM, Wong WS, Lau CS. Necrotizing fasciitis in rheumatic diseases. *Lupus.* 2006;15:380–3.
34. Doran MF, Crowson CS, Pond GR. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls. A population-based study. *Arthritis Rheum.* 2002;46:2287–93.
35. Franklin J, Lunt M, Bunn M, Symmons D, Silman A. Risk and predictors of infection leading to hospitalisation in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:308–12.
36. Smyth A, Houlihan DD, Tuite H, Fleming C, O'Gorman TA. Necrotising fasciitis of the shoulder in association with rheumatoid arthritis treated with etanercept: a case report. *J Med Case Reports.* 2010;4:367.
37. Chan ATY, Clevee V, Daymond TJ. Necrotising fasciitis in a patient receiving infliximab for rheumatoid arthritis. *Postgrad Med J.* 2002;78:47–8.
38. Sallot C, Dougados M, Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra therapies for rheumatoid arthritis: Meta-analyses of randomized placebo controlled trials. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:25–32.
39. Yu KH, Ho HH, Chen Y, Luo SF. Gout complicated with necrotizing fasciitis – Report of 15 cases. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43:518–21.
40. Stamenkovic I, Lew PD. Early recognition of potentially fatal necrotizing fasciitis: The use of frozen section biopsy. *N Engl J Med.* 1984;310:1689–93.
41. Wong CH, Wang YS. The diagnosis of necrotizing fasciitis. *Curr Opin Infect Dis.* 2005;18:101–6.
42. Barker FG, Leppard BJ, Seal DV. Streptococcal necrotising fasciitis: comparison between histological and clinical features. *J Clin Pathol.* 1987;40:335–41.
43. Subhashraj K, Jayakumar N, Ravindran C. Cervical necrotizing fasciitis: An unusual sequel of odontogenic infection. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008;13:E788–91.
44. Sepúlveda A, Sastre N. Necrotizing fasciitis of the face and neck. *Plast Reconstr Surg.* 1998;102:814–7.
45. Patiño JF, Castro D. Necrotizing lesion of the soft tissue: A review. *World J Surg.* 1991;15:235–9.
46. Engel J. Calming fears of necrotizing fasciitis, the killer bacteria. *Health News.* Toronto: University of Toronto; 1994.
47. Stevens DL. Invasive group A streptococcal infections: The past, present and future. *Pediatr Infect Dis J.* 1994;13:561–6.
48. Stevens DL. Invasive group A streptococcus infections. *Clin Infect Dis.* 1992;14:2–13.
49. Stegmayr B, Björck S, Holm S, Nisell J, Rydval A, Settergren B. Septic shock induced by group A streptococcal infections: Clinical and therapeutic aspects. *Scand J Infect Dis.* 1992;24:589–97.
50. Hohenboken JJ, Anderson F, Kaplan EL. Invasive group A streptococcal (GAS) serotype M-1 outbreak in a long-term care facility (LTCF) with mortality. En: Presented at the 34th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1994. Abstract 1189.
51. Lancefield RC. Current knowledge of type specific M antigens of group A streptococci. *J Immunol.* 1962;89:307–13.
52. Johnson DR, Stevens DL, Kaplan EL. Epidemiologic analysis of group A streptococcal serotypes associated with severe systemic infections, rheumatic fever, or uncomplicated pharyngitis. *J Infect Dis.* 1992;166:374–82.
53. Fast DJ, Schlievert PM, Nelson RD. Toxic shock syndrome-associated staphylococcal and streptococcal pyrogenic toxins are potent inducers of tumor necrosis factor production. *Infect Immun.* 1989;57:291–4.
54. Hackett SP, Schlievert PM, Stevens DL. Cytokine production by human mononuclear cells in response to streptococcal exotoxins. *Clin Res.* 1991;39:189A.
55. Mollick JA, Miller GG, Musser JM, Cook KR, Grossman D, Rich RR. A novel superantigen isolated from pathogenic strains of *Streptococcus pyogenes* with aminoterminal homology to staphylococcal enterotoxins B and C. *J Clin Invest.* 1993;92:710–9.
56. Stevens DL. Streptococcal toxic-shock syndrome: Spectrum of disease, pathogenesis, and new concepts in treatment. *Emerg Infect Dis.* 1995;1:69–78.
57. Karakousis PC, Page KR, Varello MA, Howlett PJ, Stieritz DD. Waterhouse-Friderichsen syndrome after infection with group A streptococcus. *Mayo Clin Proc.* 2001;76:1167–70.
58. Defining the group A streptococcal toxic shock syndrome. Rationale and consensus definition. The Working Group on Severe Streptococcal Infections. *JAMA* 1993; 269:390–1.
59. Shimizu T, Tokuda Y. Necrotizing fasciitis. *Inter Med.* 2010;49:1051–7.
60. Wong C, Khin L. Clinical relevance of the LRINEC (laboratory risk indicator for necrotizing fasciitis) score for assessment of early necrotizing fasciitis. *Crit Care Med.* 2005;33:1677.
61. Wong C, Khin L, Heng K, Tan K, Low C. The LRINEC (laboratory risk indicator for necrotizing fasciitis) score: A tool for distinguishing necrotizing fasciitis from other soft tissue infections. *Crit Care Med.* 2004;32:1535–41.
62. Wang T, Hung CR. Role of tissue oxygen saturation monitoring in diagnosing necrotizing fasciitis of the lower limbs. *Ann Emerg Med.* 2004;44:222–8.
63. Sarani B, Strong M, Pascual J, Schwab CW. Necrotizing fasciitis: Current concepts and review of the literature. *J Am Coll Surg.* 2009;208:279–88.
64. Wysoki MG, Santora TA, Shah RM, Friedman AC. Necrotizing fasciitis: CT characteristics. *Radiology.* 1997;203:859–63.
65. Arslan A, Pierre-Jerome C, Borthne A. Necrotizing fasciitis: Unreliable MRI findings in the preoperative diagnosis. *Eur J Radiol.* 2000;36:139–43.
66. Brothers TE, Tagge DU, Stutley JE, Conway WF, Del Schutte Jr H, Byrne TK. Magnetic resonance imaging differentiates between necrotizing and non-necrotizing fasciitis of the lower extremity. *J Am Coll Surg.* 1998;187:416–21.
67. Yen ZS, Wang HP, Ma HM, Chen SC, Chen WJ. Ultrasonographic screening of clinically suspected necrotizing fasciitis. *Acad Emerg Med.* 2002;9:1448–51.
68. Parenti GC, Marri C, Calandra G, Morisi C, Zabberoni W. Necrotizing fasciitis of soft tissues: Role of diagnostic imaging and review of the literature. *Radiol Med (Torino).* 2000;99:334–9.
69. Hsiao CT, Weng HH, Yuan YD, Chen CT, Chen IC. Predictors of mortality in patients with necrotizing fasciitis. *Am J Emerg Med.* 2008;26:170–5.
70. Mathieu D, Nevriere R, Teillon C, Chagnon JL, Lebleu N, Wattel F. Cervical necrotizing fasciitis: Clinical manifestations and management. *Clin Infect Dis.* 1995;21:51–6.
71. Yenyil CO, Suelozgen T, Arslan M, Ayder AR. Fournier's gangrene: Experience with 25 patients and use of Fournier's gangrene severity index score. *Urology.* 2004;64:218–22.

72. Darenberg J, Luca-Harari B, Jasir A, Sandgren A, Pettersson H, Schalen C, et al. Molecular and clinical characteristics of invasive group A streptococcal infection in Sweden. *Clin Infect Dis*. 2007;45:450–8.
73. Stevens DL. Streptococcal toxic shock syndrome associated with necrotizing fasciitis. *Annu Rev Med*. 2000;51:271–88.
74. Voros D, Pissiotis C, Georgantas D, Katsaragakis S, Antoniou S, Papadimitriou J. Role of early and extensive surgery in the treatment of severe necrotizing soft tissue infections. *Br J Surg*. 1993;80:1190–1.
75. Bilton BD, Zibari GB, McMillan RW, Aultman DF, Dunn G, McDonald JC. Aggressive surgical management of necrotizing fasciitis serves to decrease mortality: A retrospective study. *Am J Surg*. 1998;64:397–400.
76. Hasegawa T, Hashikawa SN, Nakamura T, Torii K, Ohta M. Factors determining prognosis in streptococcal toxic shock-like syndrome: Results of a nationwide investigation in Japan. *Microbes Infect*. 2004;6:1073–7.
77. Seal DV. Necrotizing fasciitis. *Curr Opin Infect Dis*. 2001;14:127–32.
78. Francis KR, Lamaute HR, Davis JM, Pizzi WF. Implications of risk factors in necrotizing fasciitis. *Am Surg*. 1993;59:304–8.
79. Yilmazlar T, Ozturk E, Alsoy A, Ozguc H. Necrotizing soft tissue infections: APACHE II score, dissemination, and survival. *World J Surg*. 2007;31:1858–62.
80. Anaya DA, McMahon K, Nathens AB, Sullivan SR, Foy H, Bulger E. Predictors of mortality and limb loss in necrotizing soft tissue infections. *Arch Surg*. 2005;140:151–7.
81. Elliott DC, Kufera JA, Myers RA. Necrotizing soft tissue infections. Risk factors for mortality and strategies for management. *Ann Surg*. 1996;224:672–83.
82. Sudarsky LA, Laschinger JC, Coppa GF, Spencer FC. Improved results from a standardized approach in treating patients with necrotizing fasciitis. *Ann Surg*. 1987;206:661–5.
83. Zimbelman J, Palmer A, Todd J. Improved outcome of clindamycin compared with beta-lactam antibiotic treatment for invasive *Streptococcus pyogenes* infection. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18:1096–100.
84. Stevens DL, Yan S, Bryant AE. Penicillin-binding protein expression at different growth stages determines penicillin efficacy in vitro and in vivo: An explanation for the inoculum effect. *J Infect Dis*. 1993;167:1401–5.
85. Yan S, Bohach GA, Stevens DL. Persistent acylation of high-molecular-weight penicillin-binding proteins by penicillin induces the postantibiotic effect in *Streptococcus pyogenes*. *J Infect Dis*. 1994;170:609–14.
86. Mascini EM, Jansze M, Schouls LM, Verhoef J, Van Dijk H. Penicillin and clindamycin differentially inhibit the production of pyrogenic exotoxins A and B by group A streptococci. *Int J Antimicrob Agents*. 2001;18:395.
87. Gemmell CG, Peterson PK, Schmeling D, Kim Y, Mathews J, Wannamaker L, et al. Potentiation of opsonization and phagocytosis of *Streptococcus pyogenes* following growth in the presence of clindamycin. *J Clin Invest*. 1981;67:1249.
88. Stevens DL, Bryant AE, Hackett SP. Antibiotic effects on bacterial viability, toxin production, and host response. *Clin Infect Dis*. 1995;20 Suppl 2:S154–7.
89. Maltezou HC, Giamarellou H. Community-acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;27:87–96.
90. Norrby-Teglund A, Kaul R, Low DE, McGeer A, Newton DW, Andersson J, et al. Plasma from patients with severe invasive group A streptococcal infections treated with normal polyspecific IgG inhibits streptococcal superantigen-induced T cell proliferation and cytokine production. *J Immunol*. 1996;156:3057.
91. Norrby-Teglund A, Muller MP, McGeer A, Gan BS, Guru V, Bohnen J, et al. Successful management of severe group A streptococcal soft tissue infections using an aggressive medical regimen including intravenous polyspecific immunoglobulin together with a conservative surgical approach. *Scand J Infect Dis*. 2005;37:166.
92. Darabi K, Abdel-Wahab O, Dzik WH. Current usage of intravenous immune globulin and the rationale behind it: the Massachusetts General Hospital data and a review of the literature. *Transfusion*. 2006;46:741–53.
93. Schrage B, Duan G, Yang LP, Fraser JD, Proft T. Different preparations of intravenous immunoglobulin vary in their efficacy to neutralize streptococcal superantigens: Implications for treatment of streptococcal toxic shock syndrome. *Clin Infect Dis*. 2006;43:743–6.
94. Darenberg J, Ihendyane N, Sjölin J, Aufwerber 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;37:333.
95. Tibbles PM, Edelsberg JS. Hyperbaric-oxygen therapy. *N Engl J Med*. 1996;334:1642.
96. Korhonen K. Hyperbaric oxygen therapy in acute necrotizing infections. With a special reference to the effects on tissue gas tensions. *Ann Chir Gynaecol*. 2000;89:7–36.
97. Jallali N, Withey S, Butler PE. Hyperbaric oxygen as adjuvant therapy in the management of necrotizing fasciitis. *Am J Surg*. 2005;189:462–6.
98. Mindrup SR, Kealey GP, Fallon B. Hyperbaric oxygen for the treatment of Four-nier's gangrene. *J Urol*. 2005;173:1975.
99. Stevens DL, Bryant AE, Hackett SP, Chang A, Peer G, Kosanke S, et al. Group A streptococcal bacteremia: The role of tumor necrosis factor in shock and organ failure. *J Infect Dis*. 1996;173:619.
100. Sablier F, Slaouti T, Dreze PA, El Fouly PE, Allemeersch D, Van Melderen L, et al. Nosocomial transmission of necrotising fasciitis. *Lancet*. 2010;375:1052.
101. Douglas M. Necrotizing fasciitis: A nursing perspective. *J Adv Nur*. 1996;24:162–6.