

## Fascitis necrosante. Abordaje diagnóstico y terapéutico

### *Necrotizing fasciitis. Diagnostic and therapeutic approach.*

Joaquín Moreno-Moreno,<sup>1</sup> Adriana Mariel Muzquiz-Vargas,<sup>2</sup> María Luisa Hernández-Medel,<sup>1</sup> Alexandro Bonifaz<sup>3</sup>

#### Resumen

La fascitis necrosante es una infección rápidamente progresiva que afecta la piel, el tejido celular subcutáneo, la fascia superficial y profunda. Es una enfermedad con alta mortalidad, es más frecuente en hombres y en 70% de los casos afecta las extremidades. Los principales factores de riesgo son la diabetes mellitus y la insuficiencia venosa y los microorganismos aislados con más frecuencia son *Streptococcus pyogenes* y *Staphylococcus aureus*. Las manifestaciones incluyen: edema, eritema, necrosis cutánea y anestesia cutánea. El diagnóstico es clínico, puede apoyarse del ultrasonido, la tomografía computada, la resonancia magnética o la exploración quirúrgica. El tratamiento inicial debe ser quirúrgico para el control del foco infeccioso asociado con antimicrobiano de acuerdo con la sospecha del agente causal.

**PALABRAS CLAVE:** Fascitis necrosante; *Streptococcus pyogenes*; *Staphylococcus aureus*.

#### Abstract

*Necrotizing fasciitis is a rapidly progressive infection that affects the skin, subcutaneous cell tissue, superficial and deep fascia. It is a disease with high mortality, it is more frequent in men and in 70% of cases affects the extremities. The main risk factors are diabetes mellitus and venous insufficiency and the most frequently isolated microorganisms are Streptococcus pyogenes and Staphylococcus aureus. The clinical manifestations include: edema, erythema, skin necrosis and skin anesthesia. The diagnosis is clinical, it can be supported by ultrasound, computed tomography, magnetic resonance or surgical exploration. The initial treatment should be surgical to control the infectious focus associated with antimicrobial in accordance with the suspicion of the causative agent.*

**KEYWORDS:** *Necrotizing fasciitis*; *Streptococcus pyogenes*; *Staphylococcus aureus*.

<sup>1</sup> Servicio de Infectología.

<sup>2</sup> Servicio de Radiología.

<sup>3</sup> Servicio de Micología.

Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

**Recibido:** diciembre 2019

**Aceptado:** febrero 2020

#### Correspondencia

Joaquín Moreno-Moreno  
dr.jmoreno.mi@gmail.com

#### Este artículo debe citarse como

Moreno-Moreno J, Muzquiz-Vargas AM, Hernández-Medel ML, Bonifaz A. Fascitis necrosante. Abordaje diagnóstico y terapéutico. Dermatol Rev Mex. 2020; 64 (4): 446-455.

## ANTECEDENTES

La fascitis necrosante es una infección rápidamente progresiva que afecta la piel, el tejido celular subcutáneo, la fascia superficial y profunda, que produce necrosis tisular y manifestaciones sistémicas.<sup>1,2</sup>

### Historia

Los primeros reportes de este padecimiento fueron descritos desde 500 aC por Hipócrates, quien describió que *la carne, los tendones y los huesos se cayeron en grandes cantidades*.<sup>3</sup> Joseph Jones, médico del ejército confederado durante la Guerra Civil de Estados Unidos, describió en 1871 una serie de casos de soldados heridos con infecciones graves, rápidamente progresivas y con alta letalidad.<sup>4</sup> En 1883, Alfred Fournier describió la gangrena relámpago del periné<sup>5</sup> y en 1924, Meleney describió 20 casos de fascitis necrosante secundarios a *Streptococcus*<sup>6</sup> y desde 1952 Wilson propuso el término fascitis necrosante, que está vigente hasta el momento.

### Epidemiología

La incidencia es variable de acuerdo con la región geográfica; en Estados Unidos es de 0.4 casos por cada 100,000 personas hasta 7.45 casos por cada 100,000 personas en Tailandia.<sup>7,8</sup>

La fascitis necrosante es más frecuente en hombres, con 50-60% de los casos, con edad promedio de 40-60 años y el sitio afectado generalmente son las extremidades en 70% de los casos.<sup>9</sup>

Es una enfermedad grave con alta mortalidad, entre 6 y 67%<sup>10,11</sup> y se asocia con altos costos hospitalarios de, incluso, 18,000 euros al mes.<sup>12</sup>

## Clasificación

Las infecciones de tejidos blandos pueden clasificarse de distintas maneras como purulentas y no purulentas, necrosantes y no necrosantes, superficiales o profundas, complicadas o no complicadas y como comunitarias o nosocomiales (**Figura 1**).<sup>1</sup>

La fascitis necrosante puede clasificarse en cuatro grupos de acuerdo con la causa: el tipo 1 por infección polimicrobiana, asociada con comorbilidades como diabetes mellitus; tipo 2 por *Streptococcus* o *Staphylococcus*, vinculadas con heridas cutáneas o inyecciones; tipo 3 por infecciones por bacterias gramnegativas, *Clostridioides* o *Vibrio* sp, relacionadas con evolución rápida con alta mortalidad, y el tipo 4 por infección micótica; sin embargo, por la manifestación clínica y evolución, esta última no es aceptada de forma generalizada.<sup>12,13</sup>

De acuerdo con la severidad, puede usarse la clasificación de Eron<sup>14</sup> como:

1. Paciente sano, afebril.
2. Paciente febril, apariencia enferma, con comorbilidades en control.
3. Paciente enfermo de aspecto tóxico (confusión, taquicardia, taquipnea, hipotensión), con comorbilidades descontroladas o con riesgo de perder una extremidad por la infección.
4. Paciente con sepsis, críticamente enfermo, con riesgo de perder la vida.

La clasificación de Eron es una herramienta sencilla de utilizar; sin embargo, se ha descrito la dificultad de establecer parámetros objetivos para definir el descontrol de las comorbilidades, por lo que en 2011, Marwick y colaboradores propusieron una modificación llamada *Standardized Early Warning Score* (SEWS) utilizando

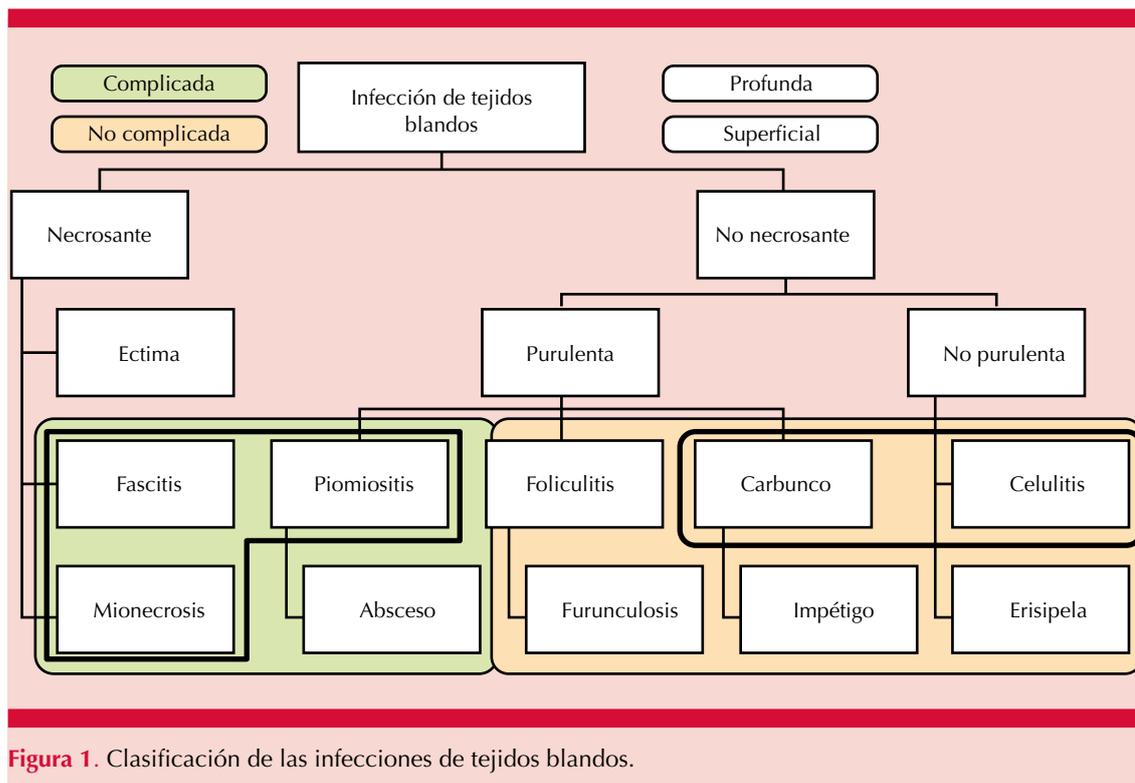


Figura 1. Clasificación de las infecciones de tejidos blandos.

un sistema de puntaje basado en diversos parámetros clínicos en el que si el resultado es  $\geq 4$  puntos se considera grave (Cuadro 1).<sup>15,16</sup>

**Causa**

El principal agente causal es *Streptococcus pyogenes* seguido de *Staphylococcus aureus* y, entre los gramnegativos, está *Escherichia coli*.<sup>8,17</sup> Existen factores de riesgo que se asocian con distintos patógenos, como la exposición a agua dulce o salada con *Vibrio vulnificus* o *Aeromonas hydrophilia*, mordedura humana con *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium nucleatum* o *Streptococcus anginosus*, mordedura de gato con *Pasteurella multocida* o *Barnonella henselae*, mordedura de perro con *Pasteurella multocida* o *Capnocytophaga*, pie diabético con infecciones polimicrobianas y por bacterias gramnegativas, uso de drogas intravenosas con *Staphylococcus aureus* y *Clostridioides* sp y en el caso de la gangrena perineal con absceso perirrectal por *Enterobacteriaceae*, *E. coli* y *Bacteroides fragilis*.<sup>18</sup>

Cuadro 1. Clasificación de severidad para infecciones de tejidos blandos

|   |  |
|---|--|
| 1 | Paciente sano, sin comorbilidades, SEWS < 4 puntos |
| 2 | Paciente con comorbilidades, SEWS < 4 puntos       |
| 3 | Paciente con sepsis, SEWS < 4 puntos               |
| 4 | Paciente con sepsis, SEWS $\geq 4$ puntos          |

*romonas hydrophilia*, mordedura humana con *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium nucleatum* o *Streptococcus anginosus*, mordedura de gato con *Pasteurella multocida* o *Barnonella henselae*, mordedura de perro con *Pasteurella multocida* o *Capnocytophaga*, pie diabético con infecciones polimicrobianas y por bacterias gramnegativas, uso de drogas intravenosas con *Staphylococcus aureus* y *Clostridioides* sp y en el caso de la gangrena perineal con absceso perirrectal por *Enterobacteriaceae*, *E. coli* y *Bacteroides fragilis*.<sup>18</sup>

**Patogenia**

La fascitis necrosante generalmente inicia después de un traumatismo o solución de la continuidad de la piel con colonización de la herida por cocos grampositivos de la piel que evoluciona a infección de piel con progresión horizontal que permite la extensión de la infec-

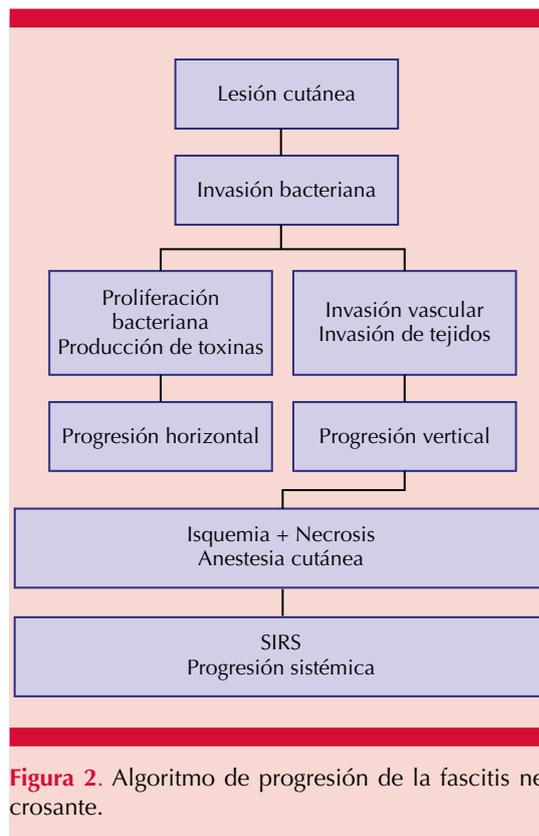
ción y la progresión vertical mediante invasión vascular que a través de diversos mecanismos causa trombosis microvascular favoreciendo el sobrecrecimiento bacteriano.<sup>13</sup>

*Streptococcus pyogenes* es el agente más frecuente, tiene distintos factores de virulencia, como la Sda1, una DNasa que degrada las trampas extracelulares de neutrófilos, cápsula de ácido hialurónico que interfiere la opsonización por el complemento, estreptolisina SLO y SLS que lisan fagocitos, ScpA que degrada el factor C5a del complemento, proteína M que evita la opsonización mediada por anticuerpos, proteína M1 y M3 que se unen al fibrinógeno induciendo fuga vascular y trombosis que favorecen el choque tóxico,<sup>19</sup> entre otros mecanismos que favorecen la rápida progresión de la infección, tan rápido como 2 cm/hora e, incluso, 4 cm<sup>2</sup> por hora.<sup>4,7</sup>

*Streptococcus* sp produce toxinas, como las estreptolisinas, neumolisinas, que permiten la proliferación en sangre, suilisina con actividad citotóxica contra células epiteliales y fagocitos, β-hemolisina que induce respuesta proinflamatoria del endotelio microvascular, intermedilisin con actividad citotóxica para células CD59; los superantígenos como SpeA y SSA se asocian con el síndrome de choque tóxico estreptocócico mediante daño endotelial, inducción de síntesis de interleucinas como TNF-α e IL-1, reclutamiento de linfocitos que favorece una respuesta TH1 severa que causa disfunción vascular y estado de choque.<sup>20</sup> El tratamiento con clindamicina ha mostrado reducir la actividad de DNasa Sda1 y estreptolisina O<sup>21</sup> y disminuye la síntesis de exotoxinas producidas por *Streptococcus pyogenes* (Figura 2).<sup>22</sup>

#### Factores de riesgo

Las principales comorbilidades asociadas con fascitis necrosante son: diabetes mellitus,



**Figura 2.** Algoritmo de progresión de la fascitis necrosante.

alcoholismo, obesidad, inmunosupresión, insuficiencia venosa, insuficiencia hepática o renal, uso de drogas intravenosas y cáncer; los factores precipitantes más frecuentes son: cirugía, procedimientos invasivos menores, traumatismo penetrante, infección cutánea no tratada y quemaduras.<sup>13</sup>

Se han descrito distintos factores predictores de mortalidad que incluyen el sexo femenino, edad > 60 años, insuficiencia cardíaca, cirrosis hepática, lesión renal, hipotensión,<sup>8</sup> gangrena, necrosis cutánea y edema de tejidos blandos,<sup>23</sup> clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiólogos  $\geq 3$  y déficit de base  $\geq 3$  mEq/L;<sup>24</sup> los factores de riesgo de reingreso hospitalario son diabetes mellitus, insuficiencia hepática y enfermedad vascular periférica.<sup>25</sup>

### Cuadro clínico

Los síntomas inician con una zona de edema de piel y tejidos blandos, eritema, aumento de temperatura, dolor a la palpación, formación de vesículas y flictenas, crepitación (en 20% de los casos), dolor intenso, necrosis cutánea y síntomas sistémicos, como taquicardia, taquipnea, hipotensión y alteración del estado mental (Figura 3).<sup>9,17</sup>

El sitio afectado con más frecuencia son las extremidades inferiores en 50 a 60% de los casos, las extremidades superiores en 15 a 20%, el tronco en 15%, el periné en 10 a 15% y la cabeza en 3 a 5% (Figura 4).<sup>17</sup>

### Diagnóstico

El abordaje diagnóstico es complejo porque los síntomas son inespecíficos; sin embargo, los



**Figura 3.** Hombre de 52 años con diabetes mellitus, quien sufrió herida con clavo en el tercer dedo de la mano izquierda, con edema y eritema. Evolución a las 24 horas: edema, eritema, flictenas hemorrágicas y crepitación hasta el tercio medio del brazo. El sitio afectado con mayor frecuencia son las extremidades inferiores en 50-60% de los casos, las extremidades superiores en 15-20%, el tronco en 15%, el periné en 10-15% y la cabeza en 3-5%.<sup>17</sup>



**Figura 4.** Paciente femenina de 45 años, con leucemia linfoblástica aguda en tratamiento con quimioterapia que sufrió caída con traumatismo en el dorso de la nariz. Imagen a las 48 horas posteriores al traumatismo con evidencia de necrosis cutánea.

factores de riesgo y el factor desencadenante permiten la orientación diagnóstica.<sup>2</sup> Los síntomas de mayor relevancia clínica son las flictenas hemorrágicas con especificidad de 95%, hipotensión y el dolor desproporcionado.<sup>26</sup>

Se han propuesto diversas herramientas para el diagnóstico, como el *Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis* (LRINEC) que incluye parámetros bioquímicos y celulares con valor predictivo positivo de 92% y negativo de 96% con puntaje  $\geq 8$  puntos,<sup>27,28</sup> o el LRINEC modificado que agrega al LRINEC parámetros clínicos como dolor, fiebre, taquicardia y lesión renal, con sensibilidad de 8% y especificidad de 90%.<sup>29</sup> Se han descrito otras herramientas, como el Ne-

*crotizing soft tissue infection Assessment Score* (NAS), que incluye signos vitales y proteína C reactiva, hemoglobina, creatinina y glucosa, con el que un puntaje de 6 puntos tiene sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de infección necrosante de tejidos blandos de 87.5 y 91.3%, respectivamente; sin embargo, sin diferencia significativa comparada con LRINEC.<sup>30</sup>

Los estudios de imagen que apoyan el diagnóstico de fascitis necrosante incluyen radiografía simple para observar la existencia de gas o afectación ósea; en el ultrasonido de puede identificar el edema de tejidos blandos descrito como patrón empedrado; la tomografía computada sirve para evaluar existencia de gas, colecciones, edema de tejidos blandos, realce de las fascias con el medio de contraste o afectación ósea que puede tener sensibilidad de, incluso, 94%. En la resonancia magnética puede observarse engrosamiento de las fascias > 3 mm, realce con el medio de contraste en secuencia T1, fascias hiperintensas en el T2, con sensibilidad de 100% y especificidad de 86%, por lo que se considera el estudio de imagen de elección (**Figuras 5 a 8**).<sup>13,26,31-34</sup>

El aislamiento microbiológico se logra mediante el cultivo de la herida o del contenido de una flictena, con rendimiento de incluso 90%.<sup>9</sup>

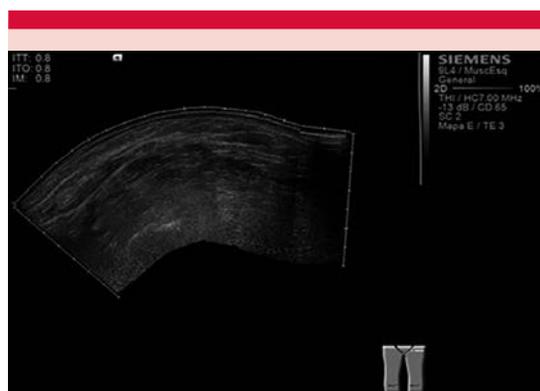
El diagnóstico definitivo es mediante la exploración quirúrgica o la prueba *Bedside fingertest*, que consisten en una incisión en el área afectada bajo anestesia local con exploración digital hasta la fascia, en ambas el objetivo es evidenciar ausencia de sangrado, resistencia a los tejidos, líquido grisáceo fétido de aspecto en *dish-water pus* o pus en lavazas (**Figura 9**).<sup>12,28</sup>

### Tratamiento

Las infecciones de tejidos blandos no complicadas con clasificación de Eron o Marwick de 1 y 2 pueden tratarse de forma ambulatoria en

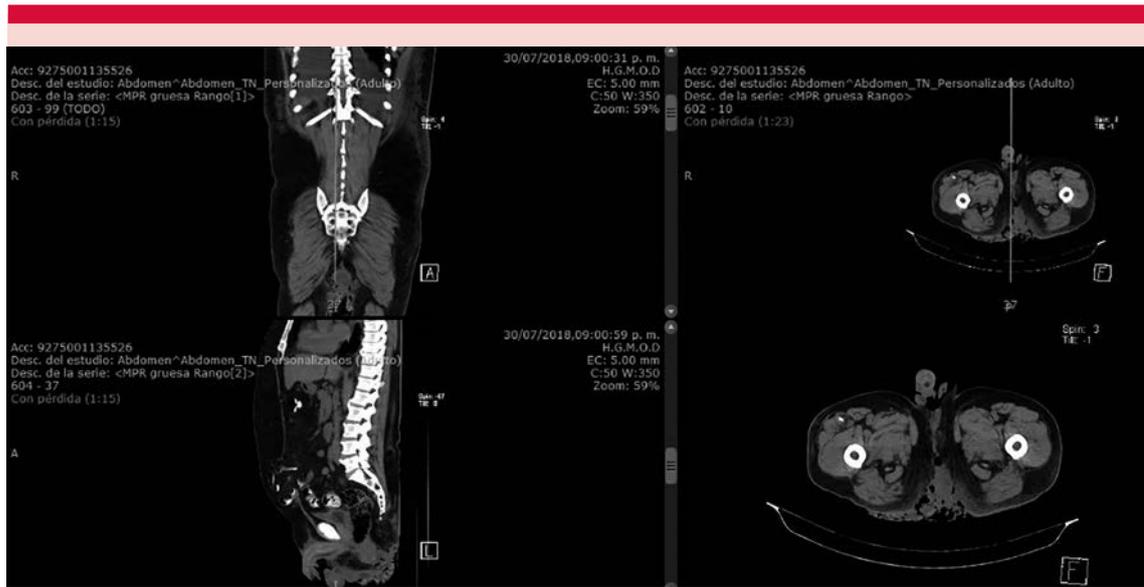


**Figura 5.** Radiografía anteroposterior del miembro pélvico izquierdo en la que se observan varias imágenes radiolúcidas sugerentes de aire localizadas en el espesor de las fibras musculares del cuádriceps.



**Figura 6.** Ultrasonido lineal en escala de grises que muestra un aumento del grosor y de la ecogenicidad del tejido celular subcutáneo en relación con un proceso inflamatorio.

la mayoría de los casos; los casos de categoría 3 pueden ser hospitalizados o ambulatorios y la categoría 4, en la que se encuentra la fascitis necrosante, requiere manejo hospitalario.

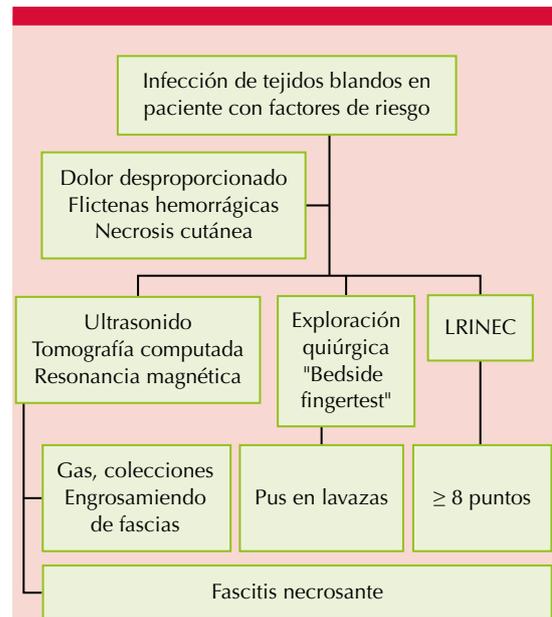


**Figura 7.** Tomografía en corte axial y reconstrucciones sagital y coronal en fase simple con medio de contraste oral en la que se observan en la región perineal múltiples burbujas de aire y aumento de la intensidad de la grasa regional en relación con fascitis necrosante perineal.



**Figura 8.** Tomografía simple de cráneo en cortes axiales y reconstrucción sagital, con ventana de tejidos blandos en donde se observan múltiples burbujas de aire subgaleal de la región frontal y parietal bilateral, así como aumento de volumen del tejido celular subcutáneo hemisférico derecho.

El tratamiento antimicrobiano va dirigido de acuerdo con el microorganismo del que se sospecha; sin embargo, en la mayoría de los casos el manejo inicial debe ser quirúrgico para el control del foco infeccioso, pues se ha



**Figura 9.** Datos y estudios fundamentales para el diagnóstico de la fascitis necrosante. LRINEC: *Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis*.

demostrado que la cirugía temprana se asocia con menor mortalidad.<sup>35</sup> De acuerdo con las recomendaciones de la *Infectious Diseases Society of America* de 2014, el tratamiento incluye vancomicina y piperacilina-tazobactam en infecciones polimicrobianas, penicilina G y clindamicina en caso de infecciones por *Streptococcus* sp y *Clostridioides*, *Vibrio vulnificus* con doxiciclina y ceftazidima y para tratar *Aeromonas hydrophila*, se indican doxiciclina y ciprofloxacina. La duración del tratamiento de la fascitis necrosante no se ha establecido, a diferencia del de otras infecciones de tejidos blandos en que la duración es entre 5 y 10 días; en caso de fascitis necrosante se establece que el tratamiento antimicrobiano debe administrarse hasta que ya no sea necesario el tratamiento quirúrgico mediante lavado o desbridamiento y que el paciente tenga mejoría clínica y curse afebril por al menos 48 a 72 horas.<sup>36</sup>

Se ha descrito la creación de grupos de trabajo multidisciplinario con intensivistas, dermatólogos, cirujanos, infectólogos, microbiólogos y radiólogos junto con el uso de algoritmos diagnósticos, uso de guías locales de tratamiento antimicrobiano empírico, tratamiento quirúrgico temprano y la reevaluación continua del caso por el equipo médico, lo que permite estandarizar los procesos de atención; sin embargo, hasta el momento no ha demostrado descenso en la mortalidad (**Cuadro 2**).<sup>37</sup>

## CONCLUSIONES

La fascitis necrosante es una enfermedad grave, rápidamente progresiva y de alta mortalidad, es más frecuente en las extremidades en personas con diabetes mellitus e insuficiencia venosa; requiere diagnóstico clínico temprano e identificación de factores de riesgo y del factor

**Cuadro 2.** Características de los agentes etiológicos, comorbilidades y espectro antimicrobiano

| Microorganismo                | Comorbilidades                             | Característica particular  | Antimicrobiano   |
|-------------------------------|--|--|--|
| Polimicrobianas               | Diabetes mellitus                          | Asociado con infecciones previas. Administración previa de antimicrobianos                     | Vancomicina 30 mg/kg al día dividido en 2 dosis + piperacilina-tazobactam 3375 mg intravenosos cada 6 horas<br>Paciente críticamente enfermo o con riesgo de resistencia a múltiples fármacos<br>Vancomicina + imipenem 500 mg vía intravenosa cada 6 horas o meropenem 100 mg vía IV cada 8 horas |
| <i>Staphylococcus aureus</i>  | Herida cutánea, uso de drogas intravenosas | Administración previa de antimicrobianos<br>Celulitis de repetición asociadas con onicomicosis | Sin factores de riesgo de resistencia a oxacilina<br>Cefazolina 1 g vía IV cada 8 horas<br>En caso de resistencia a oxacilina<br>vancomicina 30 mg/kg al día dividido en 2 dosis + clindamicina 600 a 900 mg cada 8 horas  |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> | Herida cutánea                             | Evolución rápida a estado de choque<br>Flictenas hemorrágicas                                  | Penicilina G sódica cristalina 2-4 millones de unidades cada 4 a 6 horas + clindamicina 600 a 900 mg cada 8 horas  |
| <i>Clostridioides</i> sp      | Herida cutánea                             | Flictenas hemorrágicas<br>Líquido fétido   | Penicilina G sódica cristalina 2-4 millones de unidades cada 4 a 6 horas + clindamicina 600 a 900 mg cada 8 horas  |
| <i>Vibrio vulnificus</i>      | Herida asociada con contacto con agua      | Evolución rápida a estado de choque  | Doxiciclina 100 mg cada 12 horas + ceftriaxona 1-2 g intravenoso cada 24 horas   |
| <i>Aeromonas hydrophila</i>   | Herida asociada con contacto con agua      |  | Doxiciclina 100 mg cada 12 horas + ceftriaxona 1-2 g intravenoso cada 24 horas o ciprofloxacina 500 mg intravenoso cada 12 horas   |

precipitante para determinar el posible agente etiológico, pues de esto depende el tratamiento antimicrobiano empírico; sin embargo, el tratamiento quirúrgico temprano es el que se asocia con mejores desenlaces.

## REFERENCIAS

- Bonne SL, Kadri SS. Evaluation and management of necrotizing soft tissue infections. *Infect Dis Clin North Am* 2017;31(3):497-511. DOI: 10.1016/j.idc.2017.05.011
- Stevens DL, Bryant AE. Necrotizing soft-tissue infections. *N Engl J Med* 2017;377(23):2253-65. DOI: 10.1056/NEJMra1600673
- Hussein QA, Anaya DA. Necrotizing soft tissue infections. *Crit Care Clin* 2013;29(4):795-806. DOI: 10.1016/j.ccc.2013.06.001
- Quirk WF, Sternbach G. Joseph Jones: Infection with flesh eating bacteria. *J Emerg Med* 1996;14(6):747-53. DOI: 10.1016/s0736-4679(96)00197-7
- Fournier J. Gangrene Foudroyante de la Verge. *Sem Med* 1883;3:345. DOI: 10.1007/BF02554904
- Meleney F. Hemolytic *Streptococcus gangrene*. *Arch Surg* 1924;9(2):317-64.
- Misiakos EP, Bagias G, Patapis P, Sotiropoulos D, Kanavidis P, Machairas A. Current Concepts in the Management of Necrotizing Fasciitis. *Front Surg* 2014;1(September):1-10. DOI: 10.3389/fsurg.2014.00036
- Khamnuan P, Chongruksut W, Jearwattananok K, Patumanond J, Yodluangfun S, Tantraworasin A. Necrotizing fasciitis: Risk factors of mortality. *Risk Manag Healthc Policy* 2015;8:1-7. DOI: 10.2147/RMHP.S77691.
- Goh T, Goh LG, Ang CH, Wong CH. Early diagnosis of necrotizing fasciitis. *Br J Surg* 2014;101(1):119-25. DOI: 10.1002/bjs.9371
- Golger A, Ching S, Goldsmith CH, Pennie RA, Bain JR. Mortality in Patients with Necrotizing Fasciitis. *Plast Reconstr Surg* 2007;119(6):1803-7. DOI: 10.1097/01.prs.0000259040.71478.27
- Friederichs J, Torcka S, Militz M, Bühren V, Hungerer S. Necrotizing soft tissue infections after injection therapy: Higher mortality and worse outcome compared to other entry mechanisms. *J Infect* 2015;71(3):312-6. DOI: 10.1016/j.jinf.2015.05.013
- Leiblein M, Marzi I, Sander AL, Barker JH, Ebert F, Frank J. Necrotizing fasciitis: treatment concepts and clinical results. *Eur J Trauma Emerg Surg* [Internet] 2017. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00068-017-0792-8>. DOI: 10.1007/s00068-017-0792-8
- Paz Maya S, Dualde Beltrán D, Lemercier P, Leiva-Salinas C. Necrotizing fasciitis: An urgent diagnosis. *Skeletal Radiol* 2014;43(5):577-89. DOI: 10.1007/s00256-013-1813-2
- Eron LJ. Managing skin and soft tissue infections: expert panel recommendations on key decision points. *J Antimicrob Chemother* 2003;52(90001):3i-17. DOI: 10.1093/jac/dkg466
- Marwick C, Broomhall J, McCowan C, Phillips G, Gonzalez-McQuire S, Akhras K, et al. Severity assessment of skin and soft tissue infections: Cohort study of management and outcomes for hospitalized patients. *J Antimicrob Chemother* 2011;66(2):387-97. DOI: 10.1093/jac/dkq362
- Cross L. The classification and management of skin and soft tissue infections. *Int Emerg Nurs* 2013;21(2):84-8. DOI: 10.1016/j.ienj.2012.03.008
- Wang JM, Lim HK. Necrotizing fasciitis: Eight-year experience and literature review. *Brazilian J Infect Dis [Internet]* 2014;18(2):137-43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2013.08.003>
- Breyre A, Frazee BW. Skin and Soft Tissue Infections in the Emergency Department. *Emerg Med Clin North Am* 2018;36(4):723-50. DOI: 10.1016/j.emc.2018.06.005
- Walker MJ, Barnett TC, McArthur JD, Cole JN, Gillen CM, Henningham A, et al. Disease manifestations and pathogenic mechanisms of group A *Streptococcus*. *Clin Microbiol Rev* 2014;27(2):264-301. DOI: 10.1128/CMR.00101-13
- Barnett TC, Cole JN, Rivera-Hernandez T, Henningham A, Paton JC, Nizet V, et al. Streptococcal toxins: Role in pathogenesis and disease. *Cell Microbiol* 2015;17(12):1721-41. DOI: 10.1111/cmi.12531
- Andreoni F, Zörcher C, Tarnutzer A, Schilcher K, Neff A, Keller N, et al. Clindamycin affects group a streptococcus virulence factors and improves clinical outcome. *J Infect Dis* 2017;215(2):269-77. DOI: 10.1093/infdis/jiw229
- Sawai J, Hasegawa T, Kamimura T, Okamoto A, Ohmori D, Nosaka N, et al. Growth phase-dependent effect of clindamycin on production of exoproteins by *Streptococcus pyogenes*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(2):461-7. doi: 10.1128/AAC.00539-06
- Chongruksut W, Khamnuan P, Jearwattananok K, Patumanond J, Tantraworasin A. Necrotizing fasciitis: epidemiology and clinical predictors for amputation. *Int J Gen Med* 2015;8:195-202. DOI: 10.2147/IJGM.S82999
- Nawijn F, Verhiel SHWL, Lunn KN, Eberlin KR, Hietbrink F, Chen NC. Factors Associated with Mortality and Amputation Caused by Necrotizing Soft Tissue Infections of the Upper Extremity: A Retrospective Cohort Study. *World J Surg* [Internet] 2019. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00268-019-05256-9>
- Raya-Cruz M, Payeras-Cifre A, Ventayol-Aguiló L, Díaz-Antolín P. Factors associated with readmission and mortality in adult patients with skin and soft tissue infections. *Int J Dermatol* 2019;58(8):916-24. doi: 10.1111/ijd.14390
- Fernando SM, Tran A, Cheng W, Rochweg B, Kyeremanteng K, Seely AJE, et al. Necrotizing Soft Tissue Infection: Diagnostic Accuracy of Physical Examination, Imaging, and LRINEC Score A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg* 2019;269(1):58-65. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002774

27. Wong CH, Khin LW, Heng KS, Tan KC, Low CO. 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(7):1535-41. DOI: 10.1097/01.ccm.0000129486.35458.7d
28. Goldstein EJC, Anaya DA, Dellinger EP. Necrotizing Soft-Tissue Infection: Diagnosis and Management. *Clin Infect Dis* 2007;44(5):705-10. DOI: 10.1086/511638
29. Borschitz T, Schlicht S, Siegel E, Hanke E, Von Stebut E. Improvement of a clinical score for necrotizing fasciitis: "Pain out of proportion" and high CRP levels aid the diagnosis. *PLoS One* 2015;10(7):1-13. DOI: 10.1371/journal.pone.0132775
30. Harasawa T, Kawai-kowase K. Accurate and quick predictor of necrotizing soft tissue infection: Usefulness of the LRINEC score and NSTI assessment score. *J Infect Chemother* [Internet] 2019. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2019.10.007>
31. Hayeri MR, Ziai P, Shehata ML, Teytelboym OM, Huang BK. Soft-Tissue Infections and Their Imaging Mimics: From Cellulitis to Necrotizing Fasciitis. *RadioGraphics* 2016;36(6):1888-910. 0068 DOI: 10.1148/rg.2016160068
32. Malghem J, Lecouvet FE, Omoumi P, Maldague BE, Vande Berg BC. Necrotizing fasciitis: Contribution and limitations of diagnostic imaging. *Joint Bone Spine* 2013;80(2):146-54. DOI: 10.1016/j.jbspin.2012.08.009
33. Sempendorfer CS. Radiologic Approach to Musculoskeletal Infections. *Infect Dis Clin North Am* 2017;31(2):299-324. doi: 10.1016/j.idc.2017.01.004
34. Ali SZ, Srinivasan S, Peh WCG. MRI in necrotizing fasciitis of the extremities. *Br J Radiol* 2014;87(1033):1-6. DOI: 10.1259/bjr.20130560
35. Hadeed G, Smith J, O'Keeffe T, Kulvatunyou N, Wynne J, Joseph B, et al. Early surgical intervention and its impact on patients presenting with necrotizing soft tissue infections: A single academic center experience. *J Emerg Trauma Shock* 2016;9(1):22-7. doi: 10.4103/0974-2700.173868
36. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJ, Gorbach SL, Hirschmann JV, Kaplan SL, Montoya JG WJ. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2014;59(2):e10-52. doi: 10.1093/cid/ciu444
37. Urbina T, Hua C, Sbidian E, Bosc R, Tomberli F, Lepeule R, et al. Impact of a multidisciplinary care bundle for necrotizing skin and soft tissue infections: a retrospective cohort study. *Ann Intensive Care* 2019;9(1). doi: 10.1186/s13613-019-0598-4