

Varicela e infección por estreptococo beta hemolítico del grupo A. Importancia de un diagnóstico oportuno

Dr. Carlos N. del Río-Almendárez,^{1,2} Dr. Gerardo Rivera-Silva,³ Dra. María Esther López-Lizárraga,⁴
Dra. María Guadalupe Moreno,⁵ Dr. Rodrigo Bolaños-Jiménez,⁶ Dr. Jorge Arizmendi-Vargas^{6,*}

RESUMEN

La varicela es una enfermedad viral exantemática frecuente en la infancia, con una tasa elevada de complicaciones, que pueden ser fatales principalmente en pacientes inmunodeprimidos. Las sobreinfecciones bacterianas son las más frecuentes.

Desde la década de los años ochenta del siglo XX, han resurgido las infecciones severas por estreptococo beta hemolítico del grupo A (SBHGA), que afectan a la mitad de los pacientes con varicela menores de cinco años. Se hizo una revisión sobre infecciones invasivas severas producidas por SBHGA, a fin de señalar que la forma óptima de mejorar su pronóstico es el conocimiento de las mismas y su diagnóstico precoz y tratamiento temprano.

Palabras clave: Varicela, complicaciones, infecciones estreptocócicas, *Streptococcus pyogenes*, shock tóxico, fascitis necrosante.

ABSTRACT

Varicella is an acute viral exanthematic disease, common in childhood, with a high rate of complications, which may be fatal. These complications occur mainly in children with any kind of immunosuppression; bacterial infections are the most common. Since 1980, severe infections by Group A beta hemolytic streptococcus (GABHS) have resurged, affecting half of patients under 5 years with varicella. In order to remark that the best way to improve the prognosis of severe invasive infections caused by GABHS is having knowledge of them and their early diagnosis and treatment, a review of these has been done.

Keywords: Varicella, complications, invasive streptococcal infections, *Streptococcus pyogenes*, toxic shock syndrome, necrotizing fasciitis.

¹ Asistente de Dirección del Hospital Infantil de México "Federico Gómez", México D.F., México.

² Servicio de Infectología del Hospital Pediátrico Coyoacán, México D.F., México

³ Laboratorio de Ingeniería Tisular y Medicina Regenerativa de la Universidad de Monterrey, San Pedro Garza García, Nuevo León, México.

⁴ Facultad de Odontología, Universidad Intercontinental, México, D.F., México.

⁵ Departamento de Ciencias Básicas, Escuela de Medicina, Universidad de Monterrey, San Pedro Garza García, Nuevo León, México.

⁶ Laboratorio de Neurociencias y Biotecnología, Escuela de Medicina, Universidad Panamericana, México, D.F., México.

* Los autores agradecen la participación del Dr. Arizmendi-Vargas en la redacción de la patogénesis y el tratamiento, así como la búsqueda de referencias bibliográficas.

Correspondencia: Dr. Carlos Del Río-Almendárez. Pediatra Infectólogo. Hospital Infantil de México, Federico Gómez, Hospital Pediátrico Coyoacán. Dr. Márquez #162 Col. Doctores C.P. 06720 Tel. (52) 5228-9917 Ext. 2066 Email. jarizvar@gmail.com
Recibido: julio, 2011. Aceptado: diciembre, 2011.

Este artículo debe citarse como: Del Río-Almendárez CN, Rivera-Silva G, López-Lizárraga ME, Moreno MG y col. Varicela e infección por estreptococo beta hemolítico del grupo A. Importancia de un diagnóstico oportuno. Acta Pediatr Mex 2012;33(1):32-37.

La varicela es una enfermedad altamente contagiosa, común en la infancia, usualmente de evolución benigna. Ocurre con mayor frecuencia en invierno y en primavera.¹ Es causada por el herpes-virus humano 3 (alfa), también conocido como virus varicela-zoster (VVZ), miembro del grupo Herpesvirus (Figura 1A). En niños previamente sanos, la enfermedad es autolimitada, benigna y sólo 5 a 10% de los casos sufre complicaciones.² Sin embargo, pacientes inmunocomprometidos, tienen una tasa elevada de mortalidad debido a las complicaciones.³

La transmisión de la infección es de persona a persona por contacto directo, por pequeñas gotas respiratorias, por propagación aérea de secreciones de las vías respiratorias de los enfermos o del líquido de las lesiones (vesículas); indirectamente se puede transmitir por objetos recién contaminados con secreciones de las vesículas y las mucosas de personas infectadas. Las costras de las lesiones no son infectantes. En personas susceptibles, la probabilidad de infección alcanza una tasa del 90%.⁴ Después de un periodo de incubación de 10 a 21 días, el paciente inicia

su padecimiento con malestar general, fiebre, anorexia, cefalea y ocasionalmente dolor abdominal.⁵ Entre 24 y 48 horas después, aparece una erupción cutánea maculopapulosa de pocas horas de duración, que se vuelve vesiculosa durante tres o cuatro días. Las vesículas son uniloculares, se colapsan al pincharlas y cuando se secan, dejan costras granulosas. Las lesiones suelen aparecer en brotes sucesivos y se observan en diversas etapas de maduración. Este es el cuadro clínico característico de la varicela; en un momento determinado se pueden identificar las lesiones en diferentes estadios: máculas, pápulas, vesículas y costras.⁶

Para evitar que los niños se contagien, deben recibir la vacuna contra la varicela, constituida por virus vivos atenuados, que suele administrarse a niños entre 12 y 15 meses de edad. El Centro para el Control y la Prevención de las Enfermedades de Atlanta, Estados Unidos (CDC, *Center for Disease Control*) aconseja administrar una vacuna de refuerzo a niños de entre cuatro y seis años para una mayor protección. Recomienda asimismo, administrar dos dosis de la vacuna con un intervalo de 28 días como mínimo a las personas de 13 años o más que nunca hayan padecido varicela ni hayan recibido la vacuna contra esta enfermedad.⁷ Sin embargo, existen estados en los que la inmunización activa está contraindicada, tal es el caso de inmunosupresión, uso de corticoides, VIH, neoplasias, discrasias sanguíneas, lactancia y embarazo (Cuadro 1).⁸

Desde la década de 1980, ha aumentado la frecuencia de enfermedad invasiva por estreptococo beta-hemolítico del grupo A (SBHGA), que afecta a la mitad de pacientes con varicela, principalmente menores de cinco años. La

infección de la piel y de las partes blandas (celulitis) es la más frecuente.⁹⁻¹¹

Esta enfermedad se corrobora por el aislamiento del germen de un área corporal (que normalmente es estéril), y responsable de tres síndromes clínicos: síndrome de shock tóxico (SST), fascitis necrosante (FN) y otras infecciones: meningitis, endocarditis, artritis con o sin bacteriemia.^{12,13} El *Staphylococcus aureus*, la *Pseudomonas aeruginosa* y el *Streptococcus pneumoniae* también causan infecciones de la piel en niños con varicela.¹⁴

ESTREPTOCOCO BETA HEMOLÍTICO DEL GRUPO A Y SU PATOGÉNESIS

El SBHGA es una bacteria gram positiva de forma ovoide o esférica, que crece en pares o cadenas de diversas longitudes (Figura 1B). No forma esporas, es catalasa negativo, inmóvil, y anaerobio facultativo. En su cápsula se encuentra el ácido hialurónico que tiene propiedades antifagocitarias. Tiene una pared celular fuerte y por fuera de ésta, tiene un cilio superficial de gran importancia en la fase de adherencia a las membranas celulares. Contiene además, proteína M, que confiere a la bacteria su adherencia, propiedades inmunogénicas y antifagocitarias. Esta proteína permite tipificar 80 serotipos diferentes. La presencia de anticuerpos específicos en el huésped de un serotipo M, protege de una infección por ese mismo serotipo; pero no protege de infecciones por otros serotipos. Su frecuencia varía con el área geográfica; los serotipos M1 y M3 son los que comúnmente se aíslan de portadores asintomáticos, de pacientes con faringitis y fiebre escarlatina. El tipo M1 el más frecuente en México.

Coexisten otros determinantes de patogenicidad diferentes a la proteína M, como las toxinas que pertenecen a dos grandes grupos: a) *Hemolisinas*. La estreptolisina O, que induce la formación de anticuerpos antiestreptolisinas O (ASTO) y la estreptolisina S que carece de propiedades inmunogénicas. b) *Toxinas eritrogénicas* (pirógenas) A, B y C responsables del exantema de la escarlatina.

Por otra parte, el SBHGA contiene diferentes enzimas: a) *Estreptoquinasa*, que induce la formación de anticuerpos anti-estreptoquinasa; convierte el plasminógeno en plasmina. b) *Estreptodornasa*, causante de la formación de anticuerpos anti-ADNasa; despolimeriza el ADN, lo que reduce la viscosidad del exudado y ayuda a su diseminación. c) *Hialuronidasa*, que desdobla el ácido hialurónico

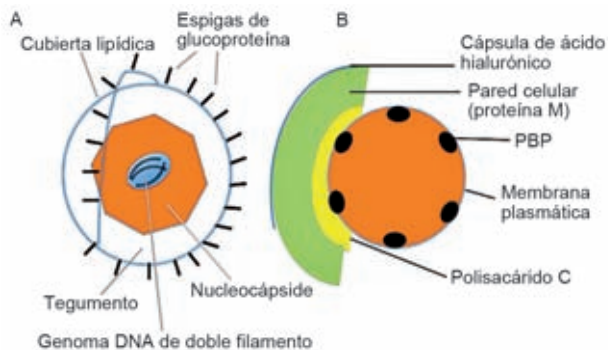


Figura 1. A. Estructura del herpesvirus humano 3 (alfa), también conocido como virus de la varicela-zoster (VZV). B. Estructura del estreptococo beta hemolítico del grupo A.

Cuadro 1. Indicaciones y contraindicaciones de la inmunización activa contra la varicela

<i>La inmunización activa está indicada</i>	<i>La inmunización activa está contraindicada</i>
<p>Niños sanos de 12 meses a 13 años (1 dosis).</p> <p>Mayores de 13 años y adultos, no inmunizados previamente: 2 dosis, con un intervalo de 4-8 semanas entre ellas.</p> <p>Todas las personas seronegativas en contacto con niños inmuno-deprimidos.</p> <p>Todas las mujeres no embarazadas en edad fértil.</p> <p>Niños con leucemia linfoblástica con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remisión hematológica, por lo menos de 12 meses. • Recuento de linfocitos > 1,200/mm³. • No sometidos a radioterapia. • Sin quimioterapia de mantenimiento durante una semana antes y una después de la vacunación. <p>Niños con tumores sólidos malignos (mismas indicaciones que los pacientes leucémicos).</p> <p>Niños con enfermedades crónicas (trastornos metabólicos y endocrinos, afecciones pulmonares, renales, cutáneas o cardiovasculares) que no estén inmunodeprimidos y que no reciban corticoides sistémicos a dosis elevadas.</p> <p>Niños en programa de trasplante de órganos sólidos, que deben vacunarse unas semanas antes de la administración del tratamiento inmunosupresor.</p>	<p>Individuos inmunocomprometidos: inmunodeficiencia congénita, discrasia sanguínea, infección por VIH, leucemia, linfoma y otras neoplasias, excepto leucemia linfoblástica aguda o tumores sólidos en remisión.</p> <p>Niños en tratamiento con corticoides sistémicos a dosis altas (2 mg/kg/día de prednisona u otro corticoide a dosis equivalente o 20 mg/día de prednisona, si el peso es > 10 kg por un mes).</p> <p>Embarazo y lactancia.</p> <p>Individuos susceptibles expuestos a varicela o herpes zoster en los 21 días previos.</p> <p>Individuos con historia de reacción anafiláctica a la neomicina (la dermatitis de contacto a la neomicina no constituye una contraindicación).</p> <p>Niños en tratamiento crónico con salicilatos.</p>

y favorece la diseminación de la bacteria. d) *Nucleotidasa*, que destruye leucocitos.^{15, 16}

La patogénesis del SBHGA invasivo se debe a la interacción entre los mecanismos de virulencia del microorganismo y los de defensa del huésped: la exotoxina A induce la producción del factor de necrosis tumoral-A y B, interleucina 1b (IL 1b) y 6, mediadores de la fiebre, choque y daño tisular en pacientes con síndrome de shock tóxico. La estreptolisina O promueve la síntesis de factor de necrosis tumoral-A, de IL-1 y SLO; las exotoxinas A estimulan la producción de IL-1b por las células mononucleares.¹⁷

Esta bacteria genera una diversidad de infecciones en el ser humano, desde infecciones leves (faringitis, impétigo) hasta severas (celulitis, bacteriemias, neumonía, fascitis necrosante y shock).¹² En las dos últimas décadas ha aumentado la frecuencia de las infecciones severas causadas por SBHGA, principalmente fascitis necrosante y síndrome de shock tóxico. Esta mayor agresividad frecuentemente se debe a la emergencia de cepas más virulentas de los serotipos M1 y M3 con capacidad de modificar la función fagocítica y a la producción de exotoxinas pirogénicas, principalmente la SpeA, que pueden actuar como superantígenos.¹⁸

PROPENSIÓN A LA INFECCIÓN INVASIVA POR ESTREPTOCOCCO BETA HEMOLÍTICO DEL GRUPO A

Existen diversos factores de riesgo para generar una infección invasiva por SBHGA: varicela, tumores, leucemias, diabetes, infección por el VIH, raza negra, mala condición socio-económica, fiebre alta y el uso de antipiréticos como el ibuprofeno.^{19, 20} Las infecciones invasivas más frecuentes por SBHGA son las infecciones de piel y partes blandas, seguidas por las bacteriemias, las infecciones osteoarticulares y las respiratorias.^{21, 22} Los criterios diagnósticos para enfermedad invasiva por EBHGA fueron establecidos por el CDC en 1993 y modificados por Stevens en 1994 (Cuadro 2).²³

La fascitis necrosante (FN) o gangrena estreptocócica (también llamada fascitis necrosante tipo II; para diferenciarla de la tipo I o gangrena por microorganismos anaerobios estrictos) es una infección infrecuente de tejidos subcutáneos y fascias adyacentes. Se caracteriza por ser rápidamente invasora y producir necrosis local y síndrome sistémico grave, que es la forma más grave de infección de tejidos blandos por SBHGA.²⁴

Existen factores predisponentes endógenos y exógenos de la infección invasiva por SBHGA (Cuadro 3).²⁵⁻²⁷ Su

cuadro clínico se inicia con dolor y la piel sólo se afecta secundariamente, al principio con eritema, posteriormente con bullas y después, necrosis extensa evolutiva (Figura 2A). Es un cuadro clínico agudo y tóxico grave, que causa denervación y devascularización. Puede acompañarse de miositis gangrenosa y shock séptico.²⁸

El síndrome de shock tóxico (SST) puede ser una complicación de la fascitis necrosante o de la mionecrosis por SBHGA; es similar al síndrome de shock tóxico causado por *Staphylococcus aureus*. Es producido por cepas de los serotipos M-1 y M-3. En el 45% de los casos no se reconoce una vía de entrada bien definida, y en el 55% restante, la infección se inicia en los tejidos blandos, en heridas, después de una histerectomía, por una endometriometritis posparto; e incluso tras una simple amigdalitis. Esta entidad se reconoce por: a) Aislamiento del *Streptococcus pyogenes* de un sitio del organismo que normalmente es estéril. b) Hipotensión arterial. c) Presencia de dos de alguno de los siguientes cuadros clínicos: insuficiencia renal, coagulopatía, falla hepática, dificultad respiratoria, necrosis de la piel y partes blandas, y exantema con descamación posterior (Figura 2B), debido a la liberación de toxinas (A, B o C) y estimulación de mediadores inflamatorios (citoquinas), que producen daño celular.²³ El diagnóstico de estas enfermedades invasivas debe ser clínico, apoyado con métodos de laboratorio directos e indirectos (Cuadro 4).²⁹

TRATAMIENTO

El tratamiento de las infecciones invasivas debe basarse en: 1) Estabilización hemodinámica. 2) Antibióticos. 3)

Cirugía. 4) Aplicación de gammaglobulina humana intravenosa en caso de que exista SST. Inicialmente el enfermo debe estar en la Unidad de Terapia Intensiva con objeto de vigilar los signos vitales, mantener la presión arterial en cifras normales y vigilancia del estado hemodinámico.

Históricamente la penicilina ha sido el antibiótico de elección para el tratamiento de las infecciones estreptocócicas. No se han registrado cepas de SBHGA resistentes a este medicamento. La resistencia del estreptococo del Grupo A (SGA) a la clindamicina es infrecuente: menos del 1%.

Un estudio en animales mostró que con un inóculo elevado de bacterias, la penicilina fue menos eficaz sobre el SGA que la clindamicina y que algunas cefalosporinas y también que los macrólidos. A esto se le conoce como efecto Eagle, que se define como la menor capacidad de unión de las proteínas capsulares con la penicilina. Esto se explica porque las bacterias se encuentran en una fase de crecimiento estacionario, es decir; la tasa de crecimiento disminuye como consecuencia del agotamiento de nutrientes y la acumulación de productos tóxicos por lo que se iguala la tasa de crecimiento celular con la de muerte celular y la penicilina no es eficaz cuando las bacterias no se encuentran en fase de crecimiento logarítmico o exponencial.

La Academia Americana de Pediatría recomienda para el tratamiento de las infecciones invasivas por el SGA el uso combinado de clindamicina que inhibe la síntesis de proteínas a nivel de la subunidad 50s ribosomal, evitando así la formación de uniones peptídicas a 35 o 45 mg/kg/día por vía intravenosa cada seis horas, simultáneamente con la penicilina que inhibe la síntesis de mucopéptido de la



Figura 2. Enfermedad invasiva por SBHGA. **A.** Paciente con fascitis necrosante, caracterizada por necrosis local y síndrome sistémico grave. **B.** Paciente con shock toxico, que muestra exantema con descamación.

Cuadro 2. Criterios diagnósticos para enfermedad invasiva por *Streptococcus pyogenes*

<i>Diagnóstico</i>	
I. Síndrome de shock tóxico	II. Fascitis necrosante
A. Aislamiento de EBHGA	A. Caso definitivo
1. De un sitio estéril	1. Necrosis de tejidos blandos con compromisos de la fascia
2. De un sitio no estéril	2. Enfermedad sistémica grave, incluye uno o más de:
B. Signos clínicos de gravedad	a) Muerte
1. Hipotensión	b) Shock
2. Anomalías clínicas y de laboratorio incluye dos de las siguientes o más:	c) Coagulación intravascular diseminada
a) Falla renal	d) Disfunción orgánica
b) Coagulopatía	a = Falla respiratoria
c) Anomalías hepáticas	b = Falla hepática
d) Síndrome de dificultad respiratoria del adulto	c = Falla renal
e) Necrosis extensa de tejidos (fascitis necrozante)	3. Aislamiento de EBHGA de un sitio habitualmente estéril
f) Exantema eritematoso	B. Caso sospechado
Caso definitivo = A1 + B (1 + 2)	1. 1 + 2 y confirmación serológica de infección por EBHGA por aumento 4 veces el título de:
Caso probable = A2 + B (1 + 2)	a) estreptolisina O (ASTO)
	b) DNasa B
	c) 1 + 2 y confirmación histológica

Cuadro 3. Factores de riesgo para la presentación clínica de la infección invasiva causada por SBHGA

Factores predisponentes

- I. Endógenos
 - 1. Inmunosupresión
 - 2. Neonatos
 - 3. Desnutrición
 - 4. Neoplasias
 - 5. Nefropatías
 - 6. Diabetes
 - 7. Hipotiroidismo
 - 8. Corticoterapia
 - 9. Cirrosis hepática
 - 10. Enfermedad vascular arteriosclerótica
 - 11. Drogadicción
- II. Exógenos
 - 1. Traumatismos
 - 2. Inyecciones
 - 3. Cirugía

Cuadro 4. Pruebas diagnósticas para la infección invasiva por SBHGA

Diagnóstico

Muestra: Exudado faríngeo, secreciones de lesiones de piel, punción de abscesos, sangre y líquido cefalorraquídeo.

Método directo:

- I. Tinción de Gram (poca especificidad)
- II. Métodos rápidos (alta especificidad, no da falsos negativos):
 - a) ELISA
 - b) Aglutinación con partículas de látex sensibilizadas
- III. Cultivos
- IV. Identificación del germen
- V. Antibiógrama

Muestra: Suero del paciente, identificación de anticuerpos.

Método indirecto:

- I. Titulación de ASTO. Determinación de anticuerpos antiestreptolisina O (valores normales son de 200 U Todd). Títulos elevados indican infección reciente o reinfección pero no inmunidad y se encuentran con mayor frecuencia en pacientes con fiebre reumática.
- II: Electroinmunoanálisis.

pared celular, a dosis de 200,000 a 400,000 UI/kg/día por vía intravenosa cada cuatro horas por la posibilidad de que haya cepas de SGA resistentes a la clindamicina. Además, se demuestra que la clindamicina tiene un efecto protector sobre los lisosomas, mayor efecto post-antibiótico e inhibición de la síntesis de la proteína M y de las exotoxinas.

Los pacientes con FN deben de ser operados en forma urgente, con amplio desbridamiento; simultáneamente deben recibir gammaglobulina humana intravenosa a la dosis de 2 g/kg/dosis. Algunos autores recomiendan 200 a 400 mg/kg/dosis, pues afirman que esta dosis permite una mejor evolución de los pacientes con síndrome de shock tóxico.

REFERENCIAS

1. Jackson MA, Burry VF, Olson LC. Complications of varicella requiring hospitalization in previously healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:441-5.
2. Delfin YL, Huerta GC, Miranda MG, Pacheco D, Solórzano F. Frecuencia y características clínicas de las infecciones de la piel y tejidos blandos en niños con varicela. *Enf Inf Microbiol* 2009;29:94-8.
3. Maresova V, Maly M, Kyncl J, Bronska E, Benes C. Varicella and its complications: a five-year retrospective analysis of hospitalized patients. *Antibiotiques* 2006;8:131.
4. Baldo V, Baldovin T, Russo F, Busana MC, Piovesan C, Bordignon G, et al. Varicella: epidemiological aspects and vaccination coverage in the Veneto region. *BMC Infect Dis* 2009;8:150.
5. Tremolada S, Delbue S, Ferrante P. Viral infections of the fetus and newborn infant. *Pediatr Med Chir* 2008;30:177-91.
6. Heininger U, Seward JF. Varicella. *Lancet* 2006;368:1365-76.
7. Brisson M, Melkonyan G, Drolet M, De Serres G, Thibeault R, De Wals P. Modeling the impact of one – and two-dose varicella vaccination on the epidemiology of varicella and zoster. *Vaccine* 2010;28:3385-97.
8. Zimmerman RK, Tabbarah M, Bardenheier B, et al. The 2002 United States varicella vaccine shortage and physician recommendations for vaccination. *Preventive Medicine* 2005;41:575-82.
9. Vugia DJ, Peterson CL, Meyers HB, et al. Invasive group A streptococcal infections in children with varicella in Southern California. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:146-50.
10. Schwartz B, Breiman R, Hardegree MC, Jacobs R, Orenstein W, Rabinovich NR. Comité de enfermedades infecciosas. Academia Americana de Pediatría. Infecciones invasivas graves por estreptococo del grupo A: una revisión del tema. *Pediatrics* (ed esp) 1998;45:80-4.
11. Losurdo G, Bertoluzzo L, Canale F, Timitilli A, Bondi E, Castagnola E, et al. Varicella and its complications as cause of hospitalization. *Infez Med* 2005;13:229-34.
12. Edwards MS, Baker CJ. Group B streptococcal infections in elderly adults. *Clin Infect Dis* 2005;41:839-47.
13. Ferreira Santos C, Gomes A, Garrido A, Albuquerque A, Melo E, Barros I, et al. Varicella zoster pneumonia. *Rev Port Pneumol* 2010;16:493-505.
14. Briko NI, Riapis LA, Dmitrieva NF. Mechanism of development of epidemic process of group A streptococcal infection in children collectives. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 2010;2:17-20.
15. Ulloa MT, Giglio MS, Porte L. Detección de los genes de las exotoxinas pirogénicas SpeA, SpeB y SpeC en cepas chilenas de *Streptococcus pyogenes* y su asociación con la clínica. *Rev Med Chile* 2000;128:27-34.
16. Kohler W. Epidemiology and pathogenesis of streptococcal infection. *Immun Infekt* 1992;20:92-8.
17. Kimoto H, Fujii Y, Yokota Y, Taketo A. Molecular characterization of NADase-streptolysin O operon of hemolytic streptococci. *Biochim Biophys Acta* 2005;1681:134-49.
18. Shirley R, Mackey S, Meagher P. Necrotizing fasciitis: A sequelae of varicella zoster infection. *J Plast Reconstr Anesthet Surg* 2010;63:233-9.
19. Floret D. Clinical aspects of streptococcal and staphylococcal toxic diseases. *Arch Pediatr* 2001;8(Suppl 4):762s-8s.
20. Stevens DL, Eron LL. Cellulitis and soft-tissue infections. *Ann Intern Med* 2009;150:ITC11.
21. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Everett ED, Dellinger P, Goldstein EJ, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis* 2005;41:1373-406.
22. Vinh DC, Embil JM. Rapidly progressive soft tissue infections. *Lancet Infect Dis* 2005;5:501-13.
23. Stevens DL. Streptococcal toxic-shock syndrome: Spectrum of disease, pathogenesis and new concepts in treatment. *Emerg Infect Dis* 1995;1:69-78.
24. Bueno PM, Marino J, Bueno JC, Martínez C, Bueno E. Fascitis necrotizante. *Rev Cubana Ortop Traumatol* 1999;13:47-53.
25. Giuliano A, Lewis F, Hadley K, Williams F. Bacteriology of necrotizing fasciitis. *Am J Surg* 1997;134:52-7.
26. Irribaren O. Necrotizing soft tissue infection. *Rev Med Chile* 1996;124:1099-105.
27. Bliss DP, Healey PJ, Waldhausen JH. Necrotizing fasciitis after Plastibell circumcision. *J Pediatr* 1997;131:459-62.
28. Noya E, Tezano E, Días C, Balboa de Paz F, Casado de Frías E. Fascitis necrotizante estreptocócica. *An Esp Pediatr* 1991;35:362-4.
29. Holm SE. Editorial. Invasive group A streptococcal infections. *N Engl J Med* 1996;335-8.