

Síndrome de choque tóxico por estreptococo del grupo: A

Oscar Torres Aguilar,* Claudia Olvera Guzmán,** Fernando Terrés Torres,*** Janet Aguirre Sánchez,**** Juvenal Franco Granillo*****

RESUMEN

El síndrome de choque tóxico es una condición crítica que se presenta por la respuesta inmunológica del huésped ante un grupo limitado de agentes patógenos. Su patogénesis es compleja e involucra factores antigénicos propios de la bacteria y mediadores inflamatorios del huésped. El tratamiento del síndrome de choque tóxico debe basarse en la evidencia actual más fuerte, puede llegar a ser un desafío y requiere un diagnóstico oportuno. Se presenta el caso clínico de un paciente de la Unidad de Medicina Crítica que desarrolla síndrome de choque tóxico a partir de una infección de tejidos blandos en la región perianal. El tratamiento del paciente involucró medidas para controlar la falla orgánica múltiple en un contexto de choque. Finalmente el paciente presentó complicaciones que provocaron la pérdida de estructuras anatómicas distales a pesar de un intenso y adecuado tratamiento que fue pauta para frenar el síndrome a una progresión fatal. El objetivo de esta revisión es hacer énfasis en la importancia del diagnóstico y tratamiento temprano, ya que no suele ser una patología frecuente en nuestro medio.

Palabras clave: Síndrome de choque tóxico, falla orgánica múltiple.

Nivel de evidencia: IV.

Group A streptococcus toxic shock syndrome

ABSTRACT

Toxic shock syndrome is a critical condition that develops from an immunological response from the host, targeted to a limited group of microbiological agents. The pathogenesis of the disease is complex, and involves antigenic factors from the pathogen that react with a series of inflammatory molecules released by the host. The management and treatment of toxic shock syndrome must be based on strong clinical evidence, it may represent a true challenge, and requires an early diagnosis. We present the case of a patient admitted to de Intensive Care Unit, who develops toxic shock syndrome from a soft tissue infection localized in the perineal region. The treatment involved measures to control a case of multiple organic failure in a setting of septic shock. Ultimately, the patient presented loss of distal-limb-structures besides an intense and adequate treatment, which was essential to stop progression to a fatal state. The objective of this review is to emphasize the importance of early diagnosis and treatment as there is not a frequent disease in our medium.

Key words: Toxic shock syndrome, multiple failure organ.

Level of evidence: IV.

* Residente de tercer año Medicina Crítica UNAM, Centro Médico ABC.

** Adscrito al Servicio de Medicina Crítica Santa Fe, Centro Médico ABC. Especialista en Medicina Crítica.

*** Medicina General, Universidad Anáhuac.

**** Subjefe de Medicina Crítica, Centro Médico ABC Observatorio.

***** Jefe Corporativo de Medicina Crítica, Centro Médico ABC.

Recibido para publicación: 21/04/2015. Aceptado: 08/06/2015.

Correspondencia: Oscar Torres Aguilar

Departamento de Medicina Crítica «Dr. Mario Shapiro». Centro Médico ABC. Sur 136 Núm. 116, Col. Las Américas, 01120, Del. Álvaro Obregón, México, D.F.

Teléfono: 5230-8287

E-mail: oscaratorresmd@me.com

Abreviaturas:

AgE = Antígeno estreptocócico.

EA = Estafilococo áureo.

EGA = Estreptococo del grupo A.

FOM = Falla orgánica múltiple.

IGIV = Inmunoglobulina intravenosa.

SCT = Síndrome de choque tóxico.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de choque tóxico es una seria condición patológica que se presenta de forma crítica y es desencadenada generalmente por las bacterias estafilococo áureo (EA) o estreptococo del grupo A (EGA). Esta entidad se caracteriza por la presencia de fiebre, dermatosis, hipotensión, falla orgánica múltiple (FOM) y descamación típicamente en las palmas y plantas de una a dos semanas posteriores a la infección aguda.

El término síndrome de choque tóxico (STC) fue presentado desde 1978 gracias a una relación encontrada entre esta serie de manifestaciones y el uso de tampón por mujeres.¹ Sin embargo, desde 1927 se había descrito un síndrome caracterizado por fiebre, mialgias, edema, dolor de garganta, dermatosis y descamación asociado a infección por EA.²

Como se expuso anteriormente, una de las etiologías del SCT es el uso de tampón de forma prolongada por parte de mujeres. No obstante, alrededor de la mitad de los casos de esta entidad no está relacionada con dicho factor. De forma complementaria, el SCT puede ser causado por una gama de padecimientos que involucren a los patógenos adecuados para que éste se desarrolle. Dichos padecimientos pueden ir desde quemaduras, infecciones de piel y tejidos blandos, osteomielitis, artritis o infecciones quirúrgicas. Éstos últimos son una parte importante de la etiología no asociada al uso del tampón y se presentan en hombres en 25% de los casos.³

Como ya se ha mencionado, el EGA es uno de los agentes involucrados en este síndrome y los mecanismos implicados en el desarrollo de esta enfermedad por parte de dicha bacteria abarcan una compleja gama de factores relacionados con la respuesta inflamatoria del huésped ante el estímulo antigénico de la misma.

Hoy en día las infecciones severas por EGA han tenido una drástica baja en su frecuencia, parcialmente por las medidas de sanidad empleadas en instituciones de salud y el uso de antibióticos de amplio espectro, en especial en el mundo industrializado. De forma complementaria, otro factor que contribuye a este decremento de la frecuencia se le atribuye a la variación de la expresión de factores virulentos por parte del patógeno.^{4,5}

No obstante, las infecciones causadas por el EGA han resurgido de forma alarmante y representan un serio problema de salud pública a nivel mundial.^{6,7}

En este artículo presentamos el caso de un paciente admitido a la Unidad de Medicina Crítica del

Centro Médico ABC Campus Santa Fe, al cual se le diagnosticó SCT por EGA asociado a gangrena de Fournier. El reporte del caso y la revisión de la bibliografía médica se realizaron con especial énfasis en la epidemiología, fisiopatogenia y tratamiento de la enfermedad.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Un hombre de 47 años de edad acude al Servicio de Urgencias por presentar proctalgia intensa en las últimas 72 horas, la cual se exacerba a la defecación e ingesta de alimentos ácidos. Al examen físico se encuentra calor y rubor en región anal, aunado a la presencia de fisura en borde interno. Fuera de la inspección ano genital, el examen físico es normal. Con base en el diagnóstico de fisura anal aguda, es sometido a esfínterotomía parcial interna y lavado quirúrgico de herida, sin complicaciones transoperatorias.

Durante su hospitalización presenta tumor, calor, rubor e intenso dolor en zona quirúrgica en forma progresiva (curso menor a 6 horas). Por lo que es llevado nuevamente a quirófano donde se realiza debridación exhaustiva de tejido necrótico perianal con un tiempo quirúrgico de 90 minutos. En el transoperatorio presentó hipotensión arterial y taquicardia, se efectuó reanimación hídrica con soluciones cristaloides con un volumen total de 3,000 mL. Minutos más tarde, dichos esfuerzos por mantener una perfusión tisular adecuada fallan, por lo que se ingresó intubado a la Unidad de Medicina Crítica para manejo de choque séptico por medio de agentes vasoactivos del tipo de la norepinefrina y vasopresina a dosis altas, llegando a tener más de 3 microgramos/kilo/minuto de norepinefrina y vasopresina a dosis de 0.06 unidades/minuto, requiriendo también el inicio de inotrópico ante la evidencia de disfunción miocárdica por sepsis documentado por ecocardiograma, por tal motivo se le inició levosimendan a dosis de 0.2 microgramos/kilo/minuto. Acompañado de esta condición, presenta síndrome de insuficiencia respiratoria grave, lesión renal aguda estadio tres por clasificación de AKIN.⁸⁻¹⁰ Cabe mencionar que en quirófano y en la Unidad de Medicina Crítica se tomaron muestras para cultivo de herida así como hemocultivos, dichos cultivos desarrollaron posteriormente flora polimicrobiana multirresistente (incluyendo estreptococo *pyogenes*) en el cultivo de secreción de herida y aislamiento de cocos Gram positivos spp en hemocultivo, por lo que se agregó vancomicina al esquema antimicrobiano inicial (meropenem + clindamicina). En las siguientes

48 horas, el paciente presentó necrosis de las cuatro extremidades en forma distal, afectó principalmente dedos de manos y pies con descamación cutánea en palmas y plantas, razón por la que se realizó el diagnóstico de SCT con base en la clínica y resultado de cultivos.

84 días después de su ingreso, el paciente egresa del hospital por mejoría después de haber cursado con asistencia multiorgánica, la cual incluyó terapia continua de reemplazo renal, uso de inmunoglobulina, apoyo inotrópico y vasopresor además de ventilación mecánica, sin embargo, hubo pérdida de estructuras en manos y pies secundaria a la extensa necrosis distal.

MATERIAL Y MÉTODOS

Métodos de control de infección y aislamiento

Tras la identificación de los agentes causales, se procedió a tomar medidas para el control sanitario de la siguiente manera:

- El paciente fue sometido a aislamiento bajo precauciones de contacto directo con familiares y personal del hospital (uso de cubrebocas, bata estéril y guantes de látex dentro de la habitación).
- Se realizó una búsqueda exhaustiva de potenciales fuentes de EGA con base en el expediente clínico del paciente y otros documentos relacionados.
- Se tomaron muestras de múltiples sondas, cánulas, catéteres y drenajes utilizados en el paciente para realizar cultivo de las mismas.
- Se realizaron múltiples lavados quirúrgicos y debridaciones de tejido necrótico de la región perianal durante la estancia hospitalaria del paciente con el fin de reducir el riesgo de sobre o superinfección.
- Todo el equipo mecánico utilizado para el tratamiento del paciente fue debidamente desinfectado para disminuir el riesgo de propagación patógena.

RESULTADOS

Resultados de control de infección y aislamiento

No se encontraron datos relevantes en la historia del paciente para sospechar el origen del EGA. No se documentó ningún otro caso de infección por parte del personal o de los familiares, tanto por EGA como por otros patógenos presentes en la infección del paciente.

DISCUSIÓN

El SCT estreptocócico consiste en el cuadro clínico que caracteriza este síndrome, más el aislamiento de estreptococo del grupo A (EGA) de un sitio corporal normalmente estéril, al mismo tiempo que se identifican datos de hipotensión, taquicardia y evidencia de falla orgánica, tales como síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, coagulopatía, falla hepática o lesión renal aguda. Todo lo anterior se asocia a fuga capilar y lesión tisular secundaria a la liberación de citocinas inflamatorias.¹¹

Usualmente la infección por EGA (*S. pyogenes*) ocasiona faringitis o infección de tejidos blandos y piel, en este punto suelen responder bien a la administración adecuada de antimicrobianos, sin llegar a desarrollar SCT. Aunque en el menor de los casos EGA puede ocasionar infección invasiva como infección necrotizante de la piel, fascia, miositis gangrenosa, bacteremia y/o neumonía. Aproximadamente hasta una tercera parte de estos casos suele complicarse con SCT.¹²

La mortalidad del SCT por EGA oscila entre 30 y 70%.¹³ La morbilidad también es alta; ya que en una serie de pacientes, 13 de 20 se sometieron a procedimientos quirúrgicos relacionados con el síndrome, tales como debridación, fasciotomía, laparotomía, amputación o histerectomía.

La presentación de infección invasiva por EGA puede ser estacional (más frecuente en invierno y primavera y menor en otoño). En los últimos años se ha reportado un incremento de las infecciones invasivas y SCT asociadas con EGA, principalmente en Norteamérica y Europa.^{13,14} La frecuencia se ha estimado en 3.5 casos por 100,000 personas de SCT por estreptococo, siendo fatal de 30 a 81%,^{3,15-19} la edad es uno de los factores más involucrados con la mortalidad, teniendo cifras de 0% en menores de 35 años y hasta 65% en aquellos pacientes mayores de 70 años.

SCT estreptocócico ocurre más frecuentemente en el contexto de infección por EGA, el cual es una bacteria aerobia Gram positiva capaz de liberar exotoxinas que pueden actuar como superantígenos, lo que da como resultado la liberación de grandes cantidades de citocinas inflamatorias a través de la activación del sistema inmunológico sin pasar por la secuencia habitual mediada por antígeno.

Aunque el SCT puede presentarse con infección prácticamente en cualquier sitio, es más frecuente que ocurra en asociación con infecciones de lesión cutánea. Muchas veces ni siquiera se logra identificar el sitio de entrada.^{17,18}

El criterio principal para definir SCT es el aislamiento de EGA en un paciente con sepsis grave. Es importante mencionar que el tiempo de evolución de este padecimiento puede llegar a ser muy rápido. Por ejemplo, se ha reportado que la progresión de la fascitis necrotizante por EGA se da de forma rápida en alrededor de uno a cuatro días.²⁰

Patogénesis: tormenta de citocinas

Las citocinas son péptidos de señalización, proteínas o glicoproteínas secretadas por células inmunes, epiteliales, endoteliales y músculo liso. Incrementan o inhiben la inflamación en respuesta a patógenos, moléculas extrañas y toxinas. Si se desestabiliza la producción de citocinas puede ocurrir una tormenta de citocinas, lo que se traduce en una producción desenfrenada de inflamación dentro de órganos y tejidos clave. Se cree que el SCT es una manifestación de tormenta de citocinas, resultado de estimulación masiva de células T. Hay dos mecanismos que pueden desencadenar superestimulación de las células T y desencadenar tormenta de citocinas: superantígenos y anticuerpos anti-CD28.¹¹

Patogénesis: proteínas M

La respuesta inflamatoria para lesionar tejido o causar infección se caracteriza por desarrollar cambios en la microcirculación que conducen a alteración en la barrera endotelial, proteínas plasmáticas y salida de líquido, además de extravasación de células blancas. La permeabilidad vascular es modificada por mediadores inflamatorios, activando directamente las células endoteliales y por factores quimiotácticos. Los polimorfonucleares, predominantemente granulocitos son las primeras células blancas reclutadas en el área inflamada. La alteración en la permeabilidad vascular invocada por mediadores quimiotácticos requiere la presencia de estos polimorfonucleares o más específicamente la función adhesiva intacta. Las integrinas leucocíticas son críticas en este aspecto, ya que la inhibición de sus receptores previene la adhesión de polimorfonucleares al endotelio y la asociación a fuga plasmática. La proteína M de EGA, además de ser clave para que el organismo invada, también evade la fagocitosis al interferir con la vía del complemento, incluyendo la unión al factor H y se disemina a sitios estériles. La proteína M juega un rol fundamental en la activación de los neutrófilos. Esta proteína es liberada de la superficie por acción de proteinasa de cisteína liberada por la bacteria, permitiendo su

unión al fibrinógeno. La proteína M-fibrinógeno activa los neutrófilos por unión a b2-integrinas que son moléculas de adhesión a la superficie de neutrófilos. La unión de estas integrinas conduce a la generación de metabolitos tóxicos de oxígeno y de la secreción de enzimas glicolíticas incluyendo la proteína de unión a la heparina y resistina.¹¹

Patogénesis: proteína de unión a la heparina

La proteína de unión a la heparina, también conocida como azurocidina es un mediador inflamatorio multifuncional que induce fuga vascular.²¹ La proteína está contenida dentro de los gránulos azurófilos de los neutrófilos humanos y es secretada con la estimulación de los leucocitos unidos a membrana.

Patogénesis: resistina

La resistina pertenece a la familia de péptidos ricos en cisteína, llamados moléculas similares a resistina, fueron descubiertas en 2001 como hormona derivada de adipocitos que contribuye a la obesidad asociada a la resistencia a la insulina en ratones. En humanos, la resistina se ha visto como molécula proinflamatoria asociada a condiciones de inflamación aguda y crónica, además se asociaron niveles de resistina a la gravedad de la sepsis. En un estudio Johansson reportó niveles altos de resistina circulante y en el sitio local de infección.²² Análisis completos de biopsias tisulares y de sangre revelaron que los neutrófilos representan una fuente nueva de resistina en choque séptico por bacterias. La liberación de resistina fue disparada por la proteína estreptocócica M1.

Manejo

El manejo de SCT estreptocócico se enfoca principalmente en el tratamiento de choque séptico, así como en el soporte multiorgánico y de sus complicaciones, incluyendo el manejo quirúrgico si llegara a ser necesario, todo esto aunado al uso de antimicrobianos. Considerar las alteraciones a múltiples órganos el manejo multidisciplinario es imprescindible, es decir se debe involucrar a cirujanos, infectólogos e intensivistas.

Choque séptico

La sepsis por estreptococo se caracteriza por provocar fuga capilar y por lo tanto desencadenar hipotensión que puede ser refractaria, requiriendo el manejo de grandes cantidades de líquidos intravenosos, tan-

to cristaloides y coloides, aunado al manejo con vasopresores llegando incluso a niveles mayores a los recomendados por la bibliografía médica; precisamente por el incremento en la permeabilidad y fuga capilar pudiera ser de mayor beneficio el uso de albúmina hiperoncótica (albúmina 20-25%) como se publicó en un estudio recientemente, en el cual se sugiere la mejoría en la mortalidad en pacientes con choque séptico y el uso de albúmina.²³

Aquí también es necesario mantener un adecuado monitoreo hemodinámico y guiar nuestro aporte de líquidos como el manejo de presores e inotrópicos, ya que hasta 60% de los pacientes pueden llegar a desarrollar cardiomiopatía de origen séptico.²⁴ Si mantenemos el monitoreo adecuado tanto de biomarcadores como el monitoreo hemodinámico invasivo o no invasivo será más sencillo diagnosticar este trastorno y dar tratamiento oportuno.

Manejo quirúrgico

Como se mencionó previamente la infección estreptocócica puede empezar en tejidos blandos, incluso desarrollando fascitis necrotizante o mionecrosis con lo que se requiere exploración quirúrgica. La exploración quirúrgica y debridación de tejido necrótico es una parte capital en el manejo de estos pacientes, si se hace de manera oportuna, puede repercutir favorablemente en la sobrevida.²⁵

Como en el estudio que realizó Wong et al²⁶ donde se observó un incremento en la mortalidad hasta 9 veces mayor si la debridación se retrasaba más de 24 horas desde la identificación del problema. Aunque en pacientes que se encuentren hemodinámicamente inestables o en los que haya extensión de infección a sitios difíciles de debridar, puede preferirse la debridación tardía. La cirugía puede ayudarnos en el diagnóstico tanto de fascitis necrotizante como a identificar el organismo causal al enviarse muestras a patología para su análisis.

Se prefiere excisión quirúrgica completa de todo tejido necrótico, incluyendo un margen de 5-10 mm de fascia sana y luego pudiera necesitarse una segunda revisión 24 horas posteriores al manejo quirúrgico inicial, o incluso debridaciones seriadas hasta que no se observe tejido necrótico. Puede ocurrir pérdida de extremidades en hasta 22.3%.²⁷

Tratamiento antibiótico

En esta era moderna tenemos una amplia gama de antimicrobianos, siendo la penicilina el antimicro-

biano de primera línea para enfermedad invasiva por EGA, sin embargo, el uso de monoterapia con penicilina ha sido asociado al incremento en la mortalidad sobre todo en pacientes con infecciones graves.^{13,14}

Existe evidencia de que la adición de clindamicina al manejo contra EGA tiene beneficios, incluyendo mejoría en la mortalidad a 30 días, 15% vs 39% en aquéllos a los que se les agregó clindamicina y a los que no respectivamente.²⁸

El esquema recomendado por las guías clínicas de manejo de infección de tejidos blandos es usar clindamicina más un carbapenémico o con penicilina más un inhibidor de beta lactamasa, como ticarcilina-clavulanato o piperacilina-tazobactam.²⁹

No hay estudios sobre la duración del manejo con antimicrobianos en SCT, aunque se acepta de manera general que a estos pacientes se les dé tratamiento por al menos 14 días y que se continúe en caso de que los cultivos persistan positivos.

Inmunoglobulina intravenosa (IGIV)

A causa del incremento en la mortalidad en aquellos pacientes con evidencia de síndrome de choque tóxico, se ha sugerido que el tratamiento con inmunoglobulina podría mejorar la sobrevida en los pacientes, además de considerar la fisiopatología en la que puede encontrarse disminución de anticuerpos protectores contra la proteína M estreptocócica y contra los antígenos estreptocócicos en los que ambos escenarios se correlacionan con el desarrollo de enfermedad invasiva, por tal motivo se piensa que la aplicación de IGIV como terapia aditiva pudiera ser beneficiosa.¹⁰

La IGIV tiene actividad bactericida al facilitar la opsonización bacteriana, neutralizando AgE y toxinas, estimulando leucocitos y ejerciendo efecto antiinflamatorio.³⁰ En un estudio realizado en Canadá se estudiaron 21 pacientes tratados con 2 gramos/kg/día de IGIV que reportaron mejoría en la sobrevida de 67% en éstos últimos a diferencia de los que no recibieron IGIV con 34% (p = 0.02). En el análisis multivariado el tratamiento con IGIV y APACHE II las variables fueron asociadas a sobrevida.³¹

En un estudio más reciente de pacientes con fascitis necrotizante y SCT se evaluó el efecto de IGIV utilizando el siguiente esquema de tratamiento 0.5 gramos/kg/día en todos los pacientes, excepto en uno que recibió 1.0 gramo/kg/día, durante los días 1-6 (8 casos por 1 día, 5 casos por 2 días, 2 casos por 3 días, 4 casos por 4 días, 3 casos por 5 días y 1 caso por 6 días). En este estudio se detallaron los síntomas, gravedad de la enfermedad, tratamiento y resultado

del mismo. Se incluyeron 67 pacientes en el análisis, 23 de los cuales recibieron terapia con IGIV y 44 no la recibieron, en las características basales de los pacientes no se encontraron diferencias significativas. En el análisis inicial se reportó disminución en la mortalidad en aquellos pacientes tratados con IGIV con 87% vs 50% ($p < .01$). En el análisis multivariado se demostró asociación con mejoría en la supervivencia en relación con SAPS II ($p = 0.007$), uso de clindamicina ($p = 0.007$) y tratamiento con IGIV ($p = 0.03$).³²

Por otra parte, en Australia se realizó un estudio prospectivo mediante vigilancia activa identificando infección por EGA, encontrando 84 casos graves de EGA (SCT, fascitis necrotizante, choque séptico o celulitis). Los pacientes tratados con clindamicina presentaron mayor gravedad que aquellos que no la recibieron, aunque menor mortalidad 15% vs 39%. Si estos pacientes recibieron además IGIV, la mortalidad fue aún menor (7%).²⁸

Aunque se ha visto mejoría en la supervivencia, se necesitan más estudios aleatorizados para dar una recomendación absoluta en el uso de terapia con IGIV y aún no se ha logrado determinar la dosis exacta.

CONCLUSIONES

El SCT es una condición crítica que pone en peligro la vida del paciente y en muchas ocasiones genera secuelas graves. Como se expuso en este caso, la pérdida de estructuras anatómicas cardinales para el funcionamiento cotidiano del paciente, como manos y pies, es un evento con alto impacto en su vida futura. En el caso presentado, hubo varias complicaciones que llevaron a la falla orgánica múltiple (síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, lesión renal aguda, lesión hepática hipóxica, disfunción cardíaca) en un contexto de estado de choque. Cada una de estas fallas orgánicas fue correctamente valorada y manejada de acuerdo con la evidencia y recomendaciones actuales.

Cabe mencionar que la conclusión más representativa es el hecho de que en el caso descrito se aplicó un tratamiento oportuno y dirigido para frenar la progresión del síndrome y evitar un curso fatal de la enfermedad. Para su realización fue necesario identificar el agente causal (EGA) en un sitio no usual. Desafortunadamente, no fue posible establecer la causa específica del origen del agente etiológico, sin embargo se tomaron medidas para evitar su propagación.

Finalmente, debe señalarse que se necesita mayor evidencia epidemiológica y microbiológica para com-

prender este síndrome en su totalidad y disminuir aún más su frecuencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Todd J, Fishaut M, Kapral F, Welch T. Toxic-shock syndrome associated with phage-group-I staphylococci. *Lancet*. 1978; 2 (8100): 1116-1118.
2. Shands KN, Schmid GP, Dan BB, Blum D, Guidotti RJ, Hargrett NT et al. Toxic-shock syndrome in menstruating women: association with tampon use and *Staphylococcus aureus* and clinical features in 52 cases. *N Engl J Med*. 1980; 303 (25): 1436-1442.
3. Davis JP, Chesney PJ, Wand PJ, LaVenture M. Toxic-shock syndrome: epidemiologic features, recurrence, risk factors, and prevention. *N Engl J Med*. 1980; 303 (25): 1429-1435.
4. Massell BF, Chute CG, Walker AM, Kurland GS. Penicillin and the marked decrease in morbidity and mortality from rheumatic fever in the United States. *N Engl J Med*. 1988; 318 (5): 280-286.
5. Quinn RW. Comprehensive review of morbidity and mortality trends for rheumatic fever, streptococcal disease, and scarlet fever: the decline of rheumatic fever. *Rev Infect Dis*. 1989; 11 (6): 928-953.
6. Wolf JE, Rabinowitz LG. Streptococcal toxic shock-like syndrome. *Arch Dermatol*. 1995; 131 (1): 73-77.
7. Margolis DJ, Horlick SE. Group A streptococcus-induced bullous toxic shock-like syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 1991; 24 (5 Pt 1): 786-787.
8. Kellum JA. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney International* [consulta 29/06/15]. Available in: <http://kdigo.org/home/guidelines/acute-kidney-injury/>
9. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013; 41 (2): 580-637.
10. Low DE. Toxic shock syndrome: major advances in pathogenesis, but not treatment. *Crit Care Clin*. 2013; 29 (3): 651-675.
11. Eriksson BK, Andersson J, Holm SE, Norgren M. Epidemiological and clinical aspects of invasive group A streptococcal infections and the streptococcal toxic shock syndrome. *Clin Infect Dis*. 1998; 27 (6): 1428-1436.
12. Stevens DL. Invasive group A streptococcus infections. *Clin Infect Dis*. 1992; 14 (1): 2-11.
13. 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): 1-7.
14. Darenberg J, Luca-Harari B, Jasir A, Sandgren A, Pettersson H, Schalén C et al. Molecular and clinical characteristics of invasive group A streptococcal infection in Sweden. *Clin Infect Dis*. 2007; 45 (4): 450-458.
15. Lepoutre A, Doloy A, Bidet P, Leblond A, Perrocheau A, Bingen E et al. Epidemiology of invasive *Streptococcus pyogenes* infections in France in 2007. *J Clin Microbiol*. 2011; 49 (12): 4094-4100.
16. O'Loughlin RE, Roberson A, Cieslak PR, Lynfield R, Gershman K, Craig A et al. The epidemiology of invasive group A streptococcal infection and potential vaccine implications: United States, 2000-2004. *Clin Infect Dis*. 2007; 45 (7): 853-862.
17. Ekelund K, Skinshøj P, Madsen J, Konradsen HB. Reemergence of emm1 and a changed superantigen profile for group A streptococci causing invasive infections: results from a nationwide study. *J Clin Microbiol*. 2005; 43 (4): 1789-1796.

18. O'Brien KL, Beall B, Barrett NL, Cieslak PR, Reingold A, Farley MM et al. Epidemiology of invasive group A streptococcus disease in the United States, 1995-1999. *Clin Infect Dis*. 2002; 35 (3): 268-276.
19. Haywood CT, McGeer A, Low DE. Clinical experience with 20 cases of group A streptococcus necrotizing fasciitis and myonecrosis: 1995 to 1997. *Plast Reconstr Surg*. 1999; 103 (6): 1567-1573.
20. Johansson L, Thulin P, Low DE, Norrby-Teglund A. Getting under the skin: the immunopathogenesis of *Streptococcus pyogenes* deep tissue infections. *Clin Infect Dis*. 2010; 51 (1): 58-65.
21. Johansson L, Linner A, Sunden-Cullberg J, Hagggar A, Herwald H, Loré K et al. Neutrophil-derived hyperresistinemia in severe acute streptococcal infections. *J Immunol*. 2009; 183 (6): 4047-4054.
22. Caironi P, Tognoni G, Masson S, Fumagalli R, Pesenti A, Romero et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med*. 2014; 370 (10): 1412-1421.
23. 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 Surg*. 1998; 64 (5): 397-400.
24. Vieillard-Baron A. Septic cardiomyopathy. *Ann Intensive Care*. 2011; 1 (1): 6.
25. Angoules AG, Kontakis G, Drakoulakis E, Vrentzos G, Granick MS, Giannoudis PV. Necrotising fasciitis of upper and lower limb: a systematic review. *Injury*. 2007; 38 Suppl. 5: S19-26.
26. Wong CH, Chang HC, Pasupathy S, Khin LW, Tan JL, Low CO. Necrotizing fasciitis: clinical presentation, microbiology and determinants of mortality. *J Bone Joint Surg Am*. 2003; 85-A (8): 1454-1460.
27. Carapetis JR, Jacoby P, Carville K, Ang SJ, Curtis N, Andrews R. Effectiveness of clindamycin and intravenous immunoglobulin, and risk of disease in contacts, in invasive group A streptococcal infections. *Clin Infect Dis*. 2014; 59 (3): 358-365.
28. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJ, Gorbach SL et al. 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.
29. Berlot G, Rossini P, Turchet F. Biology of immunoglobulin's. *Transl Med UniSa*. 2014; 11: 24-27.
30. Kaul R, McGeer A, Norrby-Teglund A, Kotb M, Schwartz B, O'Rourke K et al. Intravenous immunoglobulin therapy for streptococcal toxic shock syndrome comparative observational study. The Canadian Streptococcal Study Group. *Clin Infect Dis*. 1999; 28 (4): 800-807.
31. Linner A, Darenberg J, Sjolín J, Henriques-Normark B, Norrby-Teglund A. Clinical efficacy of polyspecific intravenous immunoglobulin therapy in patients with streptococcal toxic shock syndrome a comparative observational study. *Clin Infect Dis*. 2014; 59 (6): 851-857.