

El papel de los anti-inflamatorios no esteroideos en la producción de fasciitis necrotizante

Bertrand Behm-López,¹ Isaías Salas-Herrera,²

Resumen: La fasciitis necrotizante es una infección que afecta tejidos blandos, producida por estreptococos beta hemolíticos grupo A. Su diagnóstico temprano es difícil, siendo más fácil conforme avanza el curso de la enfermedad. Para determinar si existía una relación entre los anti-inflamatorios no esteroideos y la aparición de fasciitis necrotizante, fue analizada la literatura médica de estudios clínicos en los últimos 41 años (base de datos de MEDLINE), los cuales evidenciaron que el tamaño de las muestras era pequeño, no eran randomizadas, no tenían grupos control y no lograron demostrar evidencia científica de causa-efecto entre los anti-inflamatorios no esteroideos y la fasciitis necrotizante, sin importar las vías de administración utilizadas. Con el fin de determinar si existe una asociación entre los anti-inflamatorios no esteroideos y fasciitis necrotizante, deben llevarse a cabo en el futuro estudios clínicos bien diseñados.

Descriptor: fasciitis necrotizante, anti-inflamatorios no esteroideos, infección, inmunosupresión.

Recibido: 18 de setiembre, 2001

Aceptado para publicación: 21 de diciembre, 2001

Desde los años 80 ha existido a nivel mundial, un aumento significativo de infecciones por *Streptococcus* β hemolíticos del Grupo A (EBHGA), las cuales han ocasionado una serie de patologías, entre ellas la fasciitis necrotizante¹.

En nuestro país, los casos recientes de fasciitis necrotizante generaron informes sensacionalistas sobre su incidencia, transmisión de persona a persona, resistencia al uso de antibióticos y especialmente la supuesta relación entre el uso intramuscular de anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) y la fasciitis necrotizante (FN)².

El objetivo de este artículo fue realizar una revisión de la literatura médica disponible, para determinar si existe evidencia científica que sustente una asociación entre el uso de AINES en sus diferentes presentaciones y la producción de fasciitis necrotizante. También se discutirán posibles mecanismos bioquímicos involucrados en la producción de FN³.

En esta revisión científica se utilizó la base de datos de MEDLINE, empleando las siguientes palabras claves: "necrotizing fasciitis" y "non-steroidal anti-inflammatory drugs". Se revisó la literatura médica correspondiente, desde 1952 hasta el año en curso.

Fasciitis Necrotizante

La FN como entidad nosológica fue descrita por primera vez por Wilson en 1952⁴, aunque ya desde la antigüedad (siglo 5º AC) se cuenta con descripciones, por parte de Hipócrates, de cuadros clínicos aparatosos que muy probablemente son atribuibles a FN^{5,6}.

La FN se caracteriza por: 1) ser una infección bacteriana de tejidos blandos, incluyendo grasa subcutánea, fascia superficial y fascia superficial profunda⁷. 2) Clínicamente puede afectar cualquier parte del cuerpo, pero suele ocurrir en alguna de las extremidades⁸. 3) Inicia con presentación de eritema y edema doloroso localizado, con induración importante alrededor del área afectada; además progresa en horas o, más frecuentemente, entre 2 y 4 días desarrollando cianosis,

Abreviaturas: Anti-inflamatorios no esteroideos (AINES), Centro de Prevención y Control de Enfermedades (CDC), estreptococos grupo A β hemolíticos (EBHGA), factor mitogénico F (FM F), factor de necrosis tumoral-α (FNT) fasciitis necrotizante (FN), interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), sistema de reportes espontáneos (SRS),

¹ Médico Asistente, Centro Nacional de Control del Dolor y Cuidados Paliativos.

² Director Médico, Centro Nacional de Control del Dolor y Cuidados Paliativos.

Correspondencia: Dr. Bertrand Behm López, Apdo. 7484-1000, San José, FAX: 296-50-69, e-mail: behmlo@hotmail.com

lesiones ampollas y necrosis ⁹. 4) Síntomas y signos sistémicos incluyen fiebre de inicio temprano, ansiedad, estado mental alterado, taquipnea y taquicardia generalmente acompañados por hipocalcemia y aumento importante en los niveles de creatinina fosfoquinasa ⁹. 5) La aparición de hipocalcemia y el aumento en los niveles de creatinina fosfoquinasa representan una rápida progresión de signos y síntomas, asociada con una alta tasa de toxicidad sistémica y mortalidad ⁹.

La FN se puede clasificar en dos entidades bacteriológicas separadas: a) FN tipo I, que tiene como factor etiológico la presencia de al menos una especie de bacteria anaeróbica, comúnmente *Bacteroides* y *Peptostreptococcus sp.* b) FN tipo II, en la que se aíslan EBHGA, ya sean solos, o en combinación con otras bacterias, frecuentemente *Staphylococcus aureus* ¹⁰. La FN tipo II, denominada también gangrena hemolítica estreptocócica, es la entidad que ha cobrado gran interés epidemiológico en el nivel mundial debido al aumento en incidencia de casos de infecciones por EBHGA y a su alta mortalidad ¹¹.

Los informes más recientes publicados en Norteamérica sobre tasas de incidencia de FN por EBHGA, oscilan entre 1,7 a 7,0 por 10.000 personas, anualmente ^{12,13,14,15}. Sin embargo, el Centro de Prevención y Control de Enfermedades (CDC) de Atlanta, estima la incidencia global de FN en Estados Unidos de Norteamérica entre 4 y 5 casos por cada 100.000 personas por año ¹⁶.

La mayoría de los casos se presentan en niños menores de 10 años y adultos mayores. Las infecciones invasivas severas ocurren en gente mayor con problemas médicos de fondo diabetes mellitus, enfermedad vascular periférica, nefropatía, hepatopatía crónica. Las tasas de mortalidad en adultos se reportan entre 30 y un 80 %, mientras que en estudios epidemiológicos pediátricos se documentan tasas de mortalidad entre un 4 y un 5 % ^{16,17,18}. Según el estudio de vigilancia poblacional realizado por el CDC, se encontró que el 85 % de las infecciones ocurren espontáneamente en la comunidad, un 10 % son adquiridas en el hospital, un 4 % en instituciones de atención al adulto mayor, tipo asilos de ancianos y solamente un 1 % posterior a contactos estrechos con el paciente portador de FN ¹⁶.

Mecanismos asociados en el origen de la fasciitis necrotizante

En las infecciones por EBHGA invasivas se ha asociado a la presencia de proteínas de superficie M-1 y M-3 ^{19,20,21}. Otro mecanismo que se vincula con el desarrollo de esta enfermedad es la producción de exotoxinas pirogénicas estreptocócicas, específicamente dos de reciente descubrimiento: factor mitogénico F (FMF) y superantígeno estreptocócico ^{22,23,24}.

También existe activación a gran escala de células T y macrófagos mediada por superantígenos, que conlleva una masiva producción de citoquinas, especialmente de factor de

necrosis tumoral (FNT), interleucina-1 (IL-1) e interleucina-6 (IL-6). Estas citoquinas son capaces de producir shock y lesión tisular importante ¹⁹. Otros factores que permiten el desencadenamiento de esta patología son los que se presentan en el huésped: la ausencia de anticuerpos antiestreptocócicos y antitoxinas de tipo específico (debido a falta de exposición previa a cepas más virulentas, portadoras de proteínas de superficie M-1 y M-3) o la presencia de una enfermedad debilitante o inmunosupresora de fondo ^{19, 25,26}.

Los mecanismos patogénicos anteriormente mencionados llevaron al Dr. Dennis L. Stevens (1995), a postular un hipotético mecanismo bioquímico que establece la posible asociación del uso de AINES con el desarrollo de infecciones invasivas por EBHGA ⁴.

Los AINES, además de su efecto anti-inflamatorio, se les ha asociado con efectos secundarios como: a) la supresión de funciones granulocíticas, como lo son: quimiotaxis, fagocitosis, actividad oxidativa y destrucción bacteriana, las cuales inicialmente podrían provocar que infecciones cutáneas menores progresen a fulminantes, b) en relación con estos efectos secundarios, los AINES podrían permitir la circulación excesiva de FNT al bloquearse la síntesis de PgE₂ ^{4,27,29}. Como se mencionó anteriormente, los niveles elevados circulantes de FNT conllevan a lesiones tisulares importantes ¹⁹.

Evidencias clínicas

El primer informe oficial en el que se menciona la asociación del uso de AINES y FN aparece en 1996 en él Solomon documenta la reactivación de un cuadro infeccioso latente posterior al uso de AINES por vía oral. Este estudio fue producto de la observación de un solo caso clínico ³⁰.

En 1978, estudios *in vitro* por Solberg *et al* ³¹, indican que los AINES podrían interrumpir el normal funcionamiento de los granulocitos, los cuales al ser encubados con fenilbutazona presentan una depresión de su calidad bactericida y una reducida inactivación de cepas de *Staphylococcus aureus* y estreptococos grupo B.

En 1985 Brun-Buisson *et al* ³² reportan un estudio seriado, retrospectivo, no randomizado, doble-ciego, ni cruzado, de 31 pacientes con FN hospitalizados en Henri Mondor de Paris. De los 31 pacientes, solo 6 no presentaban una patología debilitante de fondo. Cada uno de estos 6 pacientes, previamente sanos, había recibido tratamiento a dosis terapéuticas con AINES vía oral, por condiciones inflamatorias no especificadas o por flebitis superficial. De los 6 pacientes, 4 presentaban historia de trauma menor y en todos los casos excepto por uno, se aislaron cultivos positivos por EBHGA. Este estudio utilizó una muestra muy pequeña, no randomizada, ni controlada, por lo que no se pudo establecer conclusiones estadísticamente significativas, solo se obtuvieron evidencias observacionales.

Krige *et al* ³³ (1985) describen el caso de un hombre de raza caucásica, de 23 años, quien ingiere 6 tabletas de diflunisal

(1500 mg) en un periodo de 24 horas, por un cuadro de gonartralgia posterior a un trauma en rodilla, acompañado de una escoriación mínima. Inicialmente se trató como un caso de celulitis. Sin embargo, posterior a un deterioro clínico trepidante y una cirugía exploratoria, se llega al diagnóstico de FN. La secreción purulenta aislada del espacio articular cultivó EBHGA. Luego, el grupo de Krige realiza un estudio comparativo, en el cual se analiza la capacidad linfocítica en la conversión de fitohemaglutinina (FHA) en los linfocitos del paciente y en linfocitos de un grupo control. Ese estudio demostró que las células control no presentaron ninguna alteración, mientras que los linfocitos del paciente presentaron un 22 % de depresión en la conversión de FHAY un 14 % de depresión en su tasa de transformación. Este hallazgo observacional, se basa en solo un paciente, por lo que no es posible inferir datos significativos.

En un estudio similar, Espersen y Larsen³⁴ logran determinar en leucocitos de una paciente de 32 años con FN, alteraciones en la función de quimiotaxis en neutrófilos, así como de quimioluminiscencia y transformación linfocítica de FHA, posterior a recibir tratamiento con AINES por vía oral. Sin embargo, nuevamente el estudio se realiza con datos obtenidos en un solo paciente.

A su vez, Rimalho *et al*³⁵ realizan una revisión retrospectiva de casos de FN en Kremlin-Bicetre, Francia, durante los años de 1982 a 1985. Se encontraron 7 casos de FN, de los cuales 5 ocurrieron en pacientes previamente sanos. De estos 5 pacientes, 4 habían recibido tratamiento con AINES por vía oral y 1 se encontraba recibiendo 2 g de AAS diario; medicamentos que fueron prescritos por diagnósticos preliminares de artritis, flebitis y linfedema. De nuevo en todos los casos, excepto en uno, se aislaron cepas de EBHGA (en este caso, al igual que en la serie descrita por Brun-Buisson, los pacientes con cultivos negativos habían recibido tratamiento con penicilina 24 horas antes de ser admitidos en los centros de salud).

También en este estudio la muestra es pequeña y no hubo un estudio control.

Asimismo, Smith y Berk³⁶ reportan el caso de un paciente masculino de 31 años, previamente sano, quien posterior a la extracción traumática de un diente bajo condiciones sépticas (con un alicate, realizada por familiares del paciente) recibe piroxicam debido al desarrollo de un aparente dolor muscular en su hombro izquierdo. De acuerdo con la historia clínica, el paciente ingirió 8 comprimidos de 10 mg de fuerza cada uno, en un periodo de aproximadamente 24 horas, tras lo cual desarrolló un cuadro aparatoso de FN a nivel de miembro superior derecho y murió 17 días después de su ingreso al centro hospitalario. Nuevamente cultivos aislados de la zona afectada resultan positivos por EBHGA. Al igual que en los casos anteriores, no se logra llegar a ninguna conclusión que tenga confiabilidad estadística.

En casos otorrinolaringológicos de FN también se ha encontrado una aparente asociación entre FN y el uso de AINES.

Chaplain³⁷ documenta 20 casos de FN cervical aguda tratados entre 1986 y 1995, de los cuales 5 se definieron como de origen faríngeo. Entre estos 5 pacientes, 4 habían recibido esteroides o anti-inflamatorios no esteroideos por vía oral. No se presentó ninguna muerte; sin embargo, todos los pacientes requirieron como mínimo 30 días de intubación endotraqueal y terapia con oxígeno hiperbárico. Dada la experiencia clínica, el autor recomienda evitar la utilización de tratamiento anti-inflamatorio esteroideo y no esteroideo en casos de faringitis infecciosa y optar por otros tipos de fármacos antálgicos. Este estudio es de una muestra muy pequeña y carece de un grupo control.

En pacientes pediátricos se realizó un estudio de casos-control, evaluándose la asociación entre FN y el uso de ibuprofeno ante la presencia de varicela³⁸. En el estudio se compararon los casos de 19 niños con varicela y FN con un grupo control constituido por 29 pacientes que presentaban infecciones de tejidos blandos severas, diferentes a FN, acompañando al cuadro de varicela. En los casos de FN se demostró una probabilidad 5 veces mayor de haber recibido tratamiento con ibuprofeno vía oral, previo a su hospitalización, que en niños del grupo control (IC 95% 1.03-26.6).

Luego de corregir por aislamiento de EBHGA, edad y sexo, la tasa de probabilidad aumentó a 10.2 (IC 95% 1.3-79.5). No se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa cuando se analizó la presencia concomitante de otros posibles factores de riesgo como: uso de difenhidramina, loción de calamina, condiciones médicas preexistentes, asistencia a guarderías y duración de síntomas de infección secundaria antes de la hospitalización. Solo en cuanto al uso de ibuprofeno se demuestra una diferencia significativa entre ambos grupos (42% vs. 23 %, P = 0.02), la cual estadísticamente hablando, sería muy improbable de atribuir a una asociación aleatoria.

De manera más reciente, en una revisión del sistema de reportes espontáneos (SRS) de la Oficina de Administración de Fármacos y Alimentos en Estados Unidos de Norteamérica³⁹, analizaron 33 casos de FN, 10 de los cuales resultaron en el deceso del paciente. En la mayoría de los casos se informa el uso concomitante de AINES para el tratamiento de alguna patología aguda, como varicela, trauma, dolor postoperatorio. De acuerdo con los autores, el número de casos encontrados por medio del SRS no sugiere que la incidencia de FN sea mayor cuando se asocia al uso de AINES o su desarrollo más frecuente sin la presencia de otros factores predisponentes. Conclusiones similares fueron emitidas por la Academia Americana de Pediatras en Estados Unidos⁴⁰, quienes consideraron que de acuerdo a los datos y estudios realizados hasta el momento, no existe evidencia contundente para eliminar en nivel institucional el uso de AINES en casos de varicela. Sin embargo, sí hacen énfasis en utilizar AINES en estos casos bajo controles clínicos estrictos.

En un revisión de FN similar, realizada en adultos, Green *et al*⁴¹ argumentan que dado el uso tan amplio y generalizado de AINES para todo tipo de dolores en casos de lesiones

cutáneas, faringitis y traumas menores, se podrían teóricamente encontrar no solo millones, sino billones de situaciones clínicas, en que el uso de AINES no ha predisuesto una infección por EBHGA severa como FN. Por lo tanto, concluyen que el tipo de asociación entre ambas entidades es más bien de simple correlación y no de causa-efecto.

Finalmente, en el más reciente estudio de casos-control realizado en Ontario, Canadá⁴², entre los años de 1991 y 1996, en un total de 524 casos estudiados, de pacientes con infecciones de tejidos blandos por EBHGA, dentro de una población total de 1080 casos, se concluyó que el uso de AINES no predisponía a pacientes con enfermedades crónicas a desarrollar FN como complicación en comparación con otros pacientes. Sin embargo, mencionan que aquellos que iniciaron el tratamiento con AINES antes del inicio de alguna patología crónica, sí presentaban una mayor incidencia de FN como complicación.

Conclusiones

La FN es una entidad nosológica cuya incidencia y consecuente mortalidad ha aumentado en el nivel mundial en años recientes. Dicha enfermedad es frecuentemente difícil de diagnosticar en sus estadios tempranos, cuando los cambios cutáneos no han progresado.

La mayoría de los estudios clínicos presentes en la literatura médica de los últimos 50 años, fueron realizados con muestras muy pequeñas, no randomizadas y sin estudios control, por lo que no permiten obtener conclusiones significativas que pudieran establecer una relación causal entre el uso de AINES y la presencia de FN. Este argumento es respaldado por Green *et al*⁴¹, quienes mencionan que el número de prescripciones de AINES en sus diferentes presentaciones es de millones o inclusive billones en Estados Unidos de Norteamérica. Estas drogas se administran a personas sanas que cursan con lesiones cutáneas, traumas menores, procesos inflamatorios, teniendo una incidencia de únicamente 4 a 5 casos por cada 100.000 habitantes anualmente¹⁴, incidencia muy baja para el uso tan generalizado que se realiza de estos medicamentos. Sí es importante resaltar el cuidado especial que se debe tener al prescribirlos a poblaciones de alto riesgo, constituidas por pacientes inmunosuprimidos y portadores de infecciones severas.

Tampoco se encontró evidencia sustentada por estudios científicos, reproducibles, que muestren que la FN se presente con mayor frecuencia cuando se administran AINES a través de la vía parenteral^{38,39}, como se ha mencionado en estudios aislados². En resumen, no existe base científica para prohibir en forma universal el uso de AINES.

Como principal arma de defensa para combatir los episodios de FN, recomendamos ante todo la prevención de la patología, la cual únicamente puede lograrse a través de la educación del personal de los centros de salud de los pacientes y sus familiares. Se debe enfatizar en un adecuado método de

higiene (lavado de manos, evitar compartir utensilios de higiene personal, como cepillos de dientes); refuerzo de la vigilancia epidemiológica hospitalaria, especialmente en los procedimientos quirúrgicos, de obstetricia y de manejo de catéteres intravenosos; el control estricto de visitas por paciente hospitalizado; el control de basura y excretas de la comunidad y charlas informativas al público en general. También se debe tener especial cuidado en el manejo de heridas contaminadas y sitios de inyección en drogadictos. Además, en el seguimiento de los pacientes debemos tomar en cuenta posibles factores de riesgo para el desarrollo de FN al prescribir AINES, como lo son: edad avanzada, alcoholismo, varicela en niños, enfermedad vascular periférica, hepatopatías y nefropatías crónicas, así como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida⁴⁰.

Summary

Necrotizing fasciitis, as a severe group A streptococcus infection generally originating from localized skin infections or disruptions has increased worldwide in recent years. Early diagnosis is often difficult due to the appearance of characteristic soft tissue changes only late in the course of the disease. The medical literature was analyzed to determine a possible association between non-steroidal anti-inflammatory drugs and necrotizing fasciitis and possible factors involved in necrotizing fasciitis. Sample sizes of the clinical studies reviewed were small, non-randomized, without control groups. Thus, no clinical studies showed scientific evidence of a cause and effect relationship between non-steroidal anti-inflammatory drugs and necrotizing fasciitis, regardless of the route of administration. Further well-designed clinical trials should be carried out to determine if there is a possible association between non-steroidal anti-inflammatory drugs and necrotizing fasciitis.

Referencias

1. Bisno A, Stevens D. Streptococcal infections of skin and soft tissues. *N Engl J Med* 1996; 334:240.
2. Guy C. Fulminating necrotizing fasciitis after intramuscular injection of a corticoid. Contributing role of non-steroidal anti-inflammatory agents. *Therapie*. 1993; 48: 489-90.
3. Stevens DL, Tanner MH, Winship J, Swartz R; Ries KM, Schlievert PM, Kaplan E. Severe group A streptococcal infections associated with a toxic shock-like syndrome and scarlet fever toxin A. *N Engl J Med* 1989; 321:1-7.
4. Wilson CB. Necrotizing fasciitis. *Am Surg* 1952; 18:416.
5. Stevens DL. Could nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) enhance progression of bacterial infections to toxic shock syndrome? *Clin Infect Dis* 1995; 21: 977.
6. Brantigan CO, Senkowsky J. Group A beta hemolytic streptococcal necrotizing fasciitis. *Wounds* 1995; 7:62-8.
7. Descamps V, Aitken J, Lee MG. Hippocrates on necrotizing fasciitis. *Lancet* 1994; 344:556.

8. Kahn LH. Necrotizing soft tissue infections reported with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Ann Pharmacother* 1997; 31(9): 1034-9.
9. Kotrappa KS, Bansal RS, Amin NM. Necrotizing Fasciitis. *Am Fam Physician* 1996; 53:1691-7.
10. Chapnick EL, Abter EI. Infectious Disease Emergencies—Necrotizing soft tissue infections. *Infect Dis Clin North Am* 1996; 10(4): 835-55.
11. Bergdoll MS, Chesney PJ. Toxic Shock Syndrome. Boca Raton, FL, CRC Press, 1991.
12. Morantes M, Lipsky BA. "Flesh eating bacteria": return of an old nemesis. *Int J Dermatol* 1995; 34:461-3.
13. Katz AR, Morens DM. Severe streptococcal infections in historical perspective. *Clin Infect Dis* 1992; 14:298-307.
14. Hoge CW, Schwartz B, Talkington DF, Breiman RF, MacNeill EM, Englander SJ. The changing epidemiology of invasive group A streptococcal infections and the emergence of streptococcal toxic shock-like syndrome: a retrospective population-based study. *JAMA* 1993; 269:384-389.
15. Davies HD, McGeer A, Schwartz B, Green K, Cann D, Simor AE, Low DE. Invasive group A streptococcal infections in Ontario, Canada. *N Engl J Med* 1996;335:547-554.
16. Centers for Disease Control and Prevention. Group A beta-hemolytic streptococcal bacteremia: Colorado, 1989. *MMWR* 1990;39:3-6.
17. O'Brien KL, Levine OS, Schwartz B. The changing epidemiology of group A streptococcus infections. *Semin Pediatr Infect Dis*. 1997; 8:1-8.
18. Davies HD, Matlow A, Scriver SR, Lovgren M, Talbot JA, Low DE. Apparent lower rates of streptococcal toxic shock syndrome and lower mortality in children with invasive group A streptococcal infections compared with adults. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:49-56.
19. Kaplan EL. Recent epidemiology of group A streptococcal infections in North America and abroad: an overview. *Pediatrics* 1996; 97(6 Pt 2): 945-8
20. Cockerill FR, MacDonald KL, Thompson RL, Roberson F, Kohner PC, Besser-Wiek J, et al. An outbreak of invasive group A streptococcal disease associated with high carriage rates of the invasive clone among school-aged children. *JAMA*1997; 277:38-43.
21. Wolf JE, Rabinowitz LG. Streptococcal toxic shock-like syndrome. *Arch Dermatol* 1995;131:73-7.
22. Bronze MS, Dale JB. The reemergence of serious group A streptococcal infections and acute rheumatic fever. *Am J Med Sci* 1996; 311:41-54.
23. 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.
24. Schwartz B, Facklam RR, Breiman RF. Changing epidemiology of group A streptococcal infection in the USA. *Lancet* 1990;336:1167-71.
25. White J, Herman A, Pullen AM, Kubo R, Kappler JW, Marrack P. The Vbeta-specific superantigen staphylococcal enterotoxin B: stimulation of mature Tcells and clonal deletion in neonatal mice. *Cell* 1989;56:27-35.
26. Leung DYM, Travers JB, Norris DA. The role of superantigens in skin disease. *J Invest Dermatol* 1995;105(Suppl):37s-42s.
27. Rosen H. Superantigens. *Int J Dermatol* 1997;36:14-6. Schlievert PM. Role of superantigens in human disease. *J Infect Dis* 1993;167:997-1002.
28. Shimozato T, Iwata M, Tamura N. Suppression of tumor necrosis factor alpha production by a human immunoglobulin preparation for intravenous use. *Infect Immun* 1990; 58:1384.
29. Stevens DL, Bryant AE, Hackett SP, Chang A, Peer G, Kosanke S, Emerson T, Hinshaw L. Group A streptococcal bacteremia: The role of tumor necrosis factor in shock and organ failure. *J Infect Dis* 1995; 173:619-626.
30. Solomon L. Activation of latent infection by indomethacin: a report of three cases. *Br. Med. J* 1996; 1:961-62.
31. Solberg CO, Alfred CD, Hill HR. Influence of phenylbutazone on leukocyte chemiluminescence and function. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand [C]* 1978; 86:165-71
32. Brun-Buisson CJ, Saada M, Trunet P, Rapin M, Roujeau JC, Revuz J. Haemolytic streptococcal gangrene and non-steroidal-anti-inflammatory drugs. *Br Med J* 1985; 290:1786.
33. Krige JE, Spence RA, Potter PC, Terblanche J. Necrotizing Fasciitis after diflunisal for minor injury. *Lancet* 1985; 2: 1432-1433.
34. Espersen GT, Larsen K. NSAID and fasciitis necroticans. *Ugeskr Laeger* 1987; 145:3475-3477.
35. Rimailho A, Riou B, Richard C, Auzepy P. Fulminant necrotizing fasciitis and non-steroidal-antiinflammatory drugs. *J Infect Dis* 1987; 155:143-147.
36. Smith RJ, Berk SL. Necrotizing fasciitis and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *South Med J*. 1991; 84: 785-787.
37. Chaplain A. Acute cervical necrotizing fasciitis of pharyngeal origin: possible role of steroidal and non-steroidal anti-inflammatory agents. Apropos of 5 cases. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 1996; 117(5): 377-80.
38. Zerr DM, Alexander ER, Duchin JS, Koutsky LA, Rubens CE. A case-control study of necrotizing fasciitis during primary varicella. *Pediatrics* 1999; 103:783-90.
39. Kahn LH. Necrotizing soft tissue infections reported with non-steroidal antiinflammatory drugs. *Ann Pharmacother* 1997; Sep; 31(9): 1034-9.
40. Severe Invasive Group A Streptococcal Infections: A Subject Review (RE9804) American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases, 1999.
41. Green RJ, Dafoe DC, Raffin TA. Necrotizing Fasciitis. *Chest* 1996; 110 (1): 1.
42. Canadian Bacterial Surveillance Network, December 1999.
43. Stone DR, Gorbach SL. Necrotizing fasciitis. The changing spectrum. *Dermatol Clin* 1997; 15(2): 213-20.