

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Fascitis necrotizante: progresos en el tratamiento

Necrotizing fasciitis: advances in treatment

Héctor Gabriel Díaz-Carrillo^{1,2}, William Álvarez-Consuegra^{1,2}, Runiel Tamayo-Pérez^{1,2}

¹Hospital General Docente "Dr. Ernesto Guevara de la Serna", Las Tunas. ²Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas, Las Tunas. Cuba. **Correspondencia a:** Héctor Gabriel Díaz-Carrillo, correo electrónico: diazka2000@ltu.sld.cu.

Recibido: 16 de marzo de 2018

Aprobado: 24 de abril de 2018

RESUMEN

En la presente revisión se da continuidad al tema de fascitis necrotizante (FN), infección fulminante de las partes blandas, caracterizada por deterioro extenso y progresivo de los tejidos circundantes y que cursa regularmente con amenaza potencial para la vida, presentado por los mismos autores en el número anterior. El diagnóstico temprano, el desbridamiento enérgico y la administración de antibióticos sistémicos, representan los pilares más importantes para instaurar el tratamiento a los afectados de esta dolencia. En este sentido, se realizó una revisión bibliográfica con los recursos disponibles en la red Infomed: PubMed, Hinari, *The Cochrane Library*, SciELO, MEDLINE y MedicLatina, con el objetivo de actualizar aspectos del tratamiento físico y medicamentoso, formular progresos recientes en recubrimiento cutáneo. Se recopilaron investigaciones cuyo contenido detalla: procedimientos para el diagnóstico, antibioticoterapia, cuidados intensivos para soporte orgánico, tratamiento coadyuvante, procedimientos inmunológicos y cobertura cutánea. Existieron controversias en el manejo y resultado obtenido con diversos procedimientos y no guardan uniformidad según inter-observadores, pero en la literatura existe unanimidad en señalar que se debe prestar especial atención al diagnóstico avanzado, al tiempo transcurrido desde el ingreso hasta la realización del acto operatorio, citado este como factor de mayor influencia en la supervivencia del paciente. Se enfatiza en la importancia de afrontar esta enfermedad mediante un equipo multidisciplinario.

Palabras clave: FASCITIS NECROTIZANTE; INFECCIÓN NECROTIZANTE DE PARTES BLANDAS; DIAGNÓSTICO; TRATAMIENTO.

Descriptores: FASCITIS NECROTIZANTE; INFECCIONES DE LOS TEJIDOS BLANDOS; PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS RECONSTRUCTIVOS; DIAGNÓSTICO; TERAPÉUTICA.

SUMMARY

This review article continues the topic of necrotizing fasciitis (NF) presented by the same authors in the previous issue. Necrotizing fasciitis is a fulminant infection of the soft tissues, characterized by an extensive and progressive deterioration of the surrounding tissues; it regularly progresses as a life-threatening condition. Early diagnosis, aggressive debridement and systemic antibiotics administration represent the mainstays to set the treatment for the patients suffering from this disease. In this regard, a bibliographic review article was carried out with the resources available in the Infomed network: PubMed, Hinari, The Cochrane Library and SciELO, MEDLINE and MedicLatina. The aim was to refresh the knowledge on the components of physical and medicinal treatment, as well as to present recent progress on cutaneous covering. Research works were gathered showing details on: procedures for the diagnosis, antibiotherapy, organ support intensive care, adjuvant treatment, immunological procedures and cutaneous covering. There was controversy on the management and the result obtained with several procedures, not keeping uniformity according to inter-observers, but there was agreement in the medical literature when pointing out that special attention must be paid to advanced diagnosis and to the time elapsed from admission to surgery, the latter being the most influential factor on the patient survival. The study makes emphasis on the importance to face up to this disease by means of a multidisciplinary team.

Key words: NECROTIZING FASCIITIS, NECROTIZING SOFT TISSUE INFECTION, DIAGNOSIS, TREATMENT.

Citar como: Díaz-Carrillo HG, Álvarez-Consuegra W, Tamayo-Pérez R. Fascitis necrotizante: progresos en el tratamiento. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. 2018; 43(5). Disponible en: <http://www.revzoilomarinellosld.cu/index.php/zmv/article/view/1400>.



Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas
Centro Provincial de Información de Ciencias Médicas
Ave. de la Juventud s/n. CP 75100, Las Tunas, Cuba

Descriptors: FASCIITIS, NECROTIZING; SOFT TISSUE INFECTIONS; RECONSTRUCTIVE SURGICAL PROCEDURES; TISSUE ENGINEERING; DIAGNOSIS; THERAPEUTICS.

INTRODUCCIÓN

La fascitis necrotizante (FN), infección fulminante de las partes blandas, caracterizada por deterioro extenso y progresivo de los tejidos circundantes, cursa regularmente con amenaza potencial para la vida. El diagnóstico temprano y su tratamiento debe realizarse con premura y se caracteriza por tener pilares básicos para estratificarlo, desde el reconocimiento anticipado hasta la rehabilitación e incorporación del individuo a la sociedad de forma útil. El desbridamiento eficaz y la administración de antibióticos sistémicos representan los pilares más importantes para instaurar el tratamiento a los afectados de esta dolencia, definida antes de nuestra era y aún en la etapa actual permanece con alto índice de mortalidad. (1) Las nociones y conocimientos sobre FN han variado progresivamente en los anales históricos de la medicina, ha sido descrita desde la antigüedad con otros nombres, sin embargo, la similitud de los síntomas y el tratamiento sugerido han indicado que se trataba de FN, se obtuvo referencias de la misma por parte de Hipócrates, Galeno y Avicena y existen numerosos informes acerca del tratamiento de esta afección, el primero data del siglo V, a.C., recogido de la descripción de Hipócrates, donde se manifiesta que en general el tratamiento era ligero y se destacaba la importancia de mantener al paciente limpio y estéril, se utilizaba agua limpia para las heridas y, a veces, se empleaban linimentos balsámicos. Se recomendaba el uso de apósitos oclusivos y se utilizaba brea o bálsamo para sellar la herida; acto seguido, se envolvía la extremidad con vendas impregnadas en vino; (2) hasta hoy en día, donde se utilizan antibióticos personalizados, dirigidos a los gérmenes causales de la enfermedad, plantillas regenerativas de la piel, rociado de células cutáneas y otras modalidades de terapia regenerativa e ingeniería tisular. (3, 4)

La FN lidera por su gravedad entre los procesos infecciosos de partes blandas, donde la destreza del clínico intensivista y el cirujano debe ser significativa en la aplicación de los cuidados intensivos para el soporte orgánico, la planificación quirúrgica para conseguir un desbridamiento eficaz, seleccionar la modalidad específica de tratamiento coadyuvante a utilizar, detectar el momento en que la infección de la herida esté controlada y puedan aplicarse procedimientos reconstructivos diversos, tales como: injertos libres, injerto de piel total, incisiones de descarga, colgajos de rotación y colgajos vascularizados miocutáneos, para lograr el recubrimiento integral de la lesión y lograr la restauración definitiva. (5-7) En esta revisión el objetivo primordial fue actualizar aspectos del tratamiento físico y medicamentoso, formular progresos recientes en recubrimiento cutáneo de las lesiones y vincularse a la visión presentada en el artículo anterior titulado "Fascitis necrotizante:

revisión y conceptos recientes en etiopatogenia y diagnóstico".

DESARROLLO

La búsqueda de la información se realizó en un período de cuatro meses (septiembre 2017 a enero 2018) y se emplearon las siguientes palabras: fascitis necrotizante, infección necrotizante de partes blandas, tratamiento, ingeniería de tejidos e inmunoterapia; a partir de la información obtenida se realizó una revisión bibliográfica de un total de 189 artículos publicados en las bases de datos Pubmed, Hinari, SciELO y MEDLINE, administradas mediante el gestor de referencias EndNote. Se utilizaron 33 citas seleccionadas para la revisión, de estas, 30 de los últimos cinco años y tres referencias de más de cinco años que, debido a su carácter histórico e importancia, se decidió incluir.

El tratamiento de la FN, indudablemente, comienza con la realización de procedimientos operatorios ligeramente invasivos para corroborar el diagnóstico, debido a que el tiempo transcurrido desde el ingreso hasta la realización del acto operatorio es un factor esencial para la supervivencia del paciente. El desbridamiento quirúrgico debe realizarse en todos los enfermos dentro de las 12-15 horas después del ingreso; hasta una demora de 12 horas en las formas fulminantes de la enfermedad está probado que es fatal. En cualquier caso, una demora de 24 horas después del inicio de los síntomas es inaceptable y está demostrado que incrementa los índices de letalidad, hasta nueve veces. El desbridamiento quirúrgico enérgico, necrectomía y fasciectomía son los puntos principales del tratamiento quirúrgico. (8-10)

Los autores de esta revisión han observado durante la evolución de la FN situaciones difíciles, en términos de salvar la vida del paciente como factor fundamental, cuidados de la herida, preservación de las funciones y anomalías estéticas, por lo cual siempre se ha tenido presente, como medida extrema, la indicación de realizar una amputación de la extremidad.

Los pilares básicos del tratamiento de la FN son:

- Fase I. Detección quirúrgica precoz
- Fase II. Intervención quirúrgica temprana
- Fase III. Antibioticoterapia apropiada
- Fase IV. Cuidados intensivos para soporte orgánico
- Fase V. Reconstrucción de las estructuras dañadas. (1, 4, 12)

Detección quirúrgica precoz

La opinión de Lancerotto y colaboradores, (13) a raíz de sus estudios, citado por Ali SS, relacionada con el diagnóstico temprano, es que este no se realiza en el 85-100 % de los enfermos y es una de las causas más importantes de su desenlace fatal. Por esta razón, es necesario dirigir la búsqueda, en primer lugar, hacia signos clínicos principales, que deben

hacer sospechar la presencia de una infección necrotizante (14, 15) y, acto seguido, en situaciones equívocas realizar procedimientos mínimamente invasivos, tales como: el *finger test* o prueba digital y la toma de muestra para biopsia por congelación. Estos consisten en realizar bajo anestesia local una incisión de 2 cm sobre la zona dudosa, hasta la fascia profunda; es positiva, si se observa ausencia de sangrado, por la infección o por microtrombosis vascular, secreción de líquido turbio y despegamiento evidente entre la fascia y el tejido celular subcutáneo, al permitirle al cirujano deslizar el dedo entre estas dos capas y la obtención tridimensional de tejido dañado y su contorno para una biopsia por congelación rápida. (6, 16) Stevens DL, citado por Arif N, también documenta en su trabajo, referente al diagnóstico de la FN, que se debe establecer con urgencia mediante la exploración quirúrgica. (17)

El criterio nuestro, en cuanto a estos procedimientos diagnósticos mínimamente invasivos, es que poseen las características siguientes: factibilidad en la realización, son sencillos, están al alcance de todos, ocasionan pocas molestias, tienen mínimos riesgos para el paciente y ofrecen seguridad en el diagnóstico.

Intervención quirúrgica temprana

Los objetivos de la cirugía son: confirmar el diagnóstico de sospecha, realizar desbridamiento quirúrgico, el drenaje de las posibles colecciones existentes y la obtención de material para el diagnóstico histológico y microbiológico. Se recomienda realizar reevaluación quirúrgica, al menos, transcurridas 24 horas del desbridamiento inicial, y luego tantas veces como sea preciso hasta conseguir eliminar todo el tejido desvitalizado, o necrótico, y controlar la infección local. (1, 3)

El desbridamiento es la base del tratamiento de la FN, su dilación es un factor influyente, que incrementa la mortalidad. Se ha identificado que el tratamiento precoz (desbridamiento quirúrgico en las 8-24 horas después del ingreso) tiene la primacía y existen tendencias a reducirlo a menos de seis horas. Relacionado con esto, se ha señalado que los desbridamientos extensos y frecuentes llevan a obtener mejores resultados concernientes a la morbilidad y mortalidad. (18-20) Otros autores, como Roje Z y colaboradores, (11) citado por Misiakos EP, en conformidad con los criterios anteriores, manifiestan que, indudablemente, el tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad hasta el acto operatorio es un factor decisivo en la supervivencia y el desbridamiento quirúrgico debe realizarse en todos los pacientes dentro de las 12-15 horas después del ingreso; en cualquier caso, una demora de 24 horas, después del inicio de los síntomas, es inaceptable y está demostrado que incrementa los índices de letalidad hasta nueve veces.

En reportes recientes se ha identificado que el tratamiento precoz (definido el mismo como desbridamiento quirúrgico dentro de las 8-24 horas después de llegar el paciente al cuerpo de guardia)

tiene la primacía de los factores para disminuir la tasa de mortalidad, aunque existen tendencias a reducir el tiempo de latencia entre la admisión y la intervención a seis horas. El consenso general entre los cirujanos es que la premura en la intervención con el desbridamiento de los tejidos necróticos, o desvitalizados, es lo que produce mejores resultados. (5, 6)

Como se observa en esta revisión, en cuanto al momento preciso para realizar la intervención quirúrgica, existen criterios diferentes entre los autores revisados; en lo que todos coinciden, es que una demora de 24 horas es inadmisibles para la realización del acto operatorio.

En la FN existe la probabilidad de amputación de la extremidad infectada, en un 20 % de los casos. (5) Tang y colaboradores, citado por Misiakos EP, (11) han propuesto criterios específicos de amputación, los más significativos son la necrosis extensa de las partes blandas, propagación a los músculos subyacentes, afectación articular regional, una infección fulminante, progresiva con una gran área de necrosis tisular, refractaria al tratamiento quirúrgico y antibióticos adecuados. Otras condiciones son: la presencia de enfermedades concomitantes con gran riesgo anestésico, la presencia de choque tóxico o cardiogénico, además, la presencia de insuficiencia vascular periférica concurrente, incrementa aún más la indicación de la amputación, especialmente en pacientes diabéticos. Estar atentos a estos factores ha sido de vital importancia, para alcanzar un resultado funcional satisfactorio a largo plazo, acompañado de la calidad de vida deseada. (6, 11)

Cuidados de la herida

La etapa inicial en el cuidado de la herida comienza durante el desbridamiento quirúrgico. Los apósitos deben estar confeccionados a la medida de la lesión, para evitar desecación del tejido, principalmente, el hueso, cartílago y tendones; debe permitir el fácil acceso para valorar problemas ulteriores, como infección secundaria y crecimiento de microorganismos levaduriformes. En el momento del desbridamiento inicial es importante documentarse acerca de la localización de la herida, dimensiones, apariencia del lecho, bordes de la piel alrededor de la herida y sinuosidades. Los objetivos del cuidado de la herida es lograr una lesión limpia, protegida de la deshidratación, evaluar la necesidad de realizar nuevos desbridamientos quirúrgicos y promover la curación. Es necesario tener en cuenta factores locales que interfieran con la cicatrización como: infección de la herida, necrosis, trauma repetido e hipoperfusión tisular, también existen factores sistémicos, como enfermedades crónicas y malnutrición. Para reducir la contaminación bacteriana se sugiere el uso mediante imbibición de mafenida y solución Dakin, lavado pulsátil y tratamiento de la herida mediante presión negativa. Debe prestarse mucho cuidado para evitar que el apósito o vendaje no interfiera con el movimiento articular y no traccione el tejido hacia una posición deformante. (6)

Uno de los principales factores que interfieren con el cuidado óptimo de la herida es el dolor procedimental. Los pacientes son sometidos con frecuencia a múltiples procedimientos que provocan ansiedad y dolor de características variables. Para evitar esto y lograr mejor resultado se requiere de una evaluación frecuente para apreciar su magnitud. La terapia farmacológica, columna vertebral del proceder de analgesia y sedación, se aplica según criterios de evaluación del dolor y medicamentos de la OMS (21) y la no farmacológica mediante: realidad virtual, técnicas de relajación, intervenciones de distracción, música, masajes e hipnosis. (6) Los autores de esta revisión están de acuerdo con estos principios de actuación frente al dolor y han procedido según ellos, para eliminar esta experiencia sensorial y emocional desagradable en los enfermos, además, han tenido en cuenta, al instituir la terapéutica medicamentosa: la analgesia anticipada, la analgesia profiláctica, la analgesia multimodal, el tipo de dolor, si es irruptivo, episódico o procedimental y la aplicación del concepto de "ascensor analgésico".

Antibioticoterapia apropiada

La terapia antimicrobiana de amplio espectro debe ser iniciada en todos los casos donde existan sospechas de FN. La terapia empírica inicial debe incluir cobertura para gérmenes G+, G- y anaerobios. (1) Nuestro régimen de terapia antimicrobiana empírica consiste en cuatro antimicrobianos: penicilina cristalina, clindamicina, vancomicina y gentamicina. La penicilina cristalina provee una actividad significativa contra especies de estreptococos y clostridios. Como se ha declarado, la vancomicina proporciona cobertura empírica contra la infección por *Estafilococo áureo* meticillin resistente (EAMR). La clindamicina tiene relativamente un amplio espectro, pero se ha demostrado que disminuye la producción de α -toxinas por las especies de clostridios, reduce las proteínas superantigénicas M de las especies estreptocócicas y suprime la producción del factor- α de necrosis tumoral, lipopolisacárido inducido por los monocitos, tiene la ventaja de ser activa contra el (EAMR), para su aplicación se ha tenido en cuenta la producción con relativa frecuencia, como efecto colateral indeseable, la diarrea por *Clostridium difficile*. La gentamicina provee amplia cobertura para muchas cepas de gérmenes G- y especies anaeróbicas. Para la aplicación de estos antibióticos se es riguroso con las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los mismos, así aprovechar al máximo sus propiedades según tiempo y concentración. (15)

Tipo 1.- Sospecha de una infección polimicrobiana: se debe utilizar ampicillin o ampicillin-sulbactán, asociado al metronidazol o clindamicina. Alternativamente, pueden suministrarse los carbapenems. En casos de pacientes hospitalizados, previamente se administra piperacilina-tazobactam, ticarcilina y ácido clavulánico, cefalosporina de tercera o cuarta generación, o se usan carbapenems a altas dosis. (6, 12)

Tipo 2.- La infección monomicrobiana por edad gestacional ajustada (EGA): se trata con cefalosporinas de primera o segunda generación, excepto en casos que se sospeche una superinfección con EAMR en que se administra vancomicina o daptomicina y linezolid. (4, 22)

Tipo 3.- La gangrena gaseosa (GG) es el resultado usual de infección por clostridios y se trata con clindamicina y penicilina. (6)

Tipo 4.- La FN causada por hongos puede tratarse con anfotericin B o fluconazol, pero el resultado de este tratamiento según Misiakos, ha sido decepcionante. (11) Con referencia al uso de los antifúngicos parenterales, en publicaciones más recientes se reportan resultados contradictorios, unos con buenos resultados, otros con resultados no alentadores. (23, 24)

Aunque los resultados de los cultivos no siempre están disponibles en el cuerpo de guardia, el uso empírico de antibióticos está basado en la sospecha microbiológica del tipo de FN. (11) La terapia antibiótica debe ser ajustada a los resultados de los cultivos en cuanto estén disponibles. (1) Según Dellinger y Rhodes, se ha demostrado que existe una reducción en la mortalidad de hasta un 8 % en aquellos pacientes que se le administraron antibióticos de forma empírica, en la primera hora de arribo al área de urgencias, en comparación con los pacientes que recibieron dicho manejo, después de la hora de su llegada. (2)

Cuidados intensivos para soporte orgánico

La sepsis es una disfunción orgánica potencialmente mortal, causada por una desregulación de la respuesta del huésped a la infección, puede evolucionar a la sepsis grave o al choque séptico como respuesta al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica con evidencia de infección, hipotensión arterial, disfunción orgánica, sin fallas al manejo con líquidos o con necesidad de manejo con aminas vasoactivas para restaurar la perfusión tisular. (12)

El tratamiento de la FN comprende medidas de soporte hemodinámico, además de las medidas de cuidados generales cuando sean necesarias, elevación e inmovilización del miembro afectado, sedación, analgesia con opiáceos, diálisis en presencia de acidosis o hiperpotasemia grave, nutrición parenteral y corrección de las alteraciones electrolíticas. El 90 % de los pacientes con síndrome de choque tóxico por estreptococos, precisan, de forma general, intubación, ventilación mecánica, aporte de líquidos parenterales, en especial cuando exista hipotensión o evidencia de disfunción orgánica y se deben emplear aminas vasoactivas en caso de choque refractario a la reposición de volumen, aunque no se encontraron estudios controlados que avalen su eficacia, en esta circunstancia. (5, 12, 25)

El manejo específico inicial del choque séptico asociado con un foco a nivel tegumentario en el área de urgencias debe incluir resucitación enérgica con líquidos, oxígeno y manejo empírico de antibióticos que tengan una amplia cobertura (previa toma de

muestras para cultivos), estos dentro de la primera hora; se necesita una vez estabilizado el paciente, la realización de estudios humorales, para poder establecer la causa etiológica de la infección e instaurar el tratamiento específico. (12, 26) Habitualmente es necesario el manejo integral en una unidad de cuidados intensivos, donde se aplican regímenes terapéuticos específicos que no son abordados en esta revisión.

Tratamiento coadyuvante

- Uso de inmunoglobulinas

La inmunoglobulina parenteral (IgG) se ha administrado a pacientes, su uso es controversial, su efecto beneficioso se atribuye a su capacidad para neutralizar las exotoxinas circulantes y su efecto bloqueador de la activación y proliferación de las células T de los superantígenos, como el FNT- α y la inter-leukina-6 de los estreptococos y estafilococos, limita la respuesta inflamatoria sistémica. (5, 27) Algunos estudios observacionales han reportado que la administración de IgG reduce la tasa de mortalidad, sin embargo, en estudios de mayor confianza no se han mostrado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos muestra y los controles a los que no se administró IgG; pero varios señalan considerar su aplicación como terapia coadyuvante en pacientes críticos debido a FN. (5, 14) Hakkarainen, también sugiere solo su utilización en pacientes en estado crítico con FN de etiología estreptocócica o estafilocócica. (6) En el centro, donde se realiza esta revisión, también existen criterios diferentes inter-observadores, concernientes a la aplicación de IgG.

- Inmunización activa y pasiva

El anticuerpo neutralizante monoclonal IgG1 del factor activador de plaquetas acetilhidrolasa SsE protege contra la infección letal subcutánea del EGA, según investigaciones experimentales. El propósito de los estudios revisados ha sido experimentar y determinar si un anticuerpo neutralizador de la actividad enzimática de SsE inhibe su función y tiene potencialidad para ser usado como modalidad terapéutica, en el manejo de la FN causada por EGA. El SsE es requerido por el hipervirulento serotipo EGA M1, aislado en un modelo animal de FN para su dispersión subcutánea. Estos hallazgos sugirieron fuertemente que la inmunización activa, mediante la proteína recombinante SsE e inmunización pasiva, con anti suero anti SsE protegen (según la comprobación en estudios animales) contra la infección subcutánea del EGA, esto sustentó la idea que la SsE debe ser incluido en vacunas para prevenir la FN en personas con riesgos de padecerla. (28)

- Aplicación y propiedades de la calistatina

En este trabajo se focaliza el sistema calicreina cinina, desde el punto de vista de la interacción de la calicreina tisular humana con su inhibidor proteico del tipo serpina, denominado calistatina. El control de las funciones metabólicas básicas, la homeostasis, las defensas del organismo contra agresiones por agentes externos, patógenos o

disfunciones causadas por el mismo organismo es fuertemente regulado o, al menos, ejecutado a través de enzimas proteolíticas o de sus inhibidores. Un estudio interesante realizado por Lu y colaboradores, citado por Misiakos, (11) mostró que la calistatina, encontrada inicialmente como una calicreina tisular unido a las proteínas, podía incrementar la supervivencia de los roedores infectados con EGA, reducir el daño local de la piel y reducir el conteo bacteriano local, su uso incrementó la viabilidad de las células infiltrativas en el sitio de la infección, así como favoreció la actividad antibacteriana de las células inmunes. Debido a la administración de la calistatina, la eficiencia inherente a los neutrófilos de producir la muerte bacteriana intracelular, tuvo un incremento directamente proporcional a su aplicación, además, se comprobó que provocaba en el sitio de la infección: disminución de la trasudación vascular, disminución de varias de las citoquinas inflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa, las interleukinas 1 β y 6, además de una reducción apreciable de la bacteriemia.

- Oxigenación hiperbárica

La oxigenación hiperbárica (OHB): está basada en estudios que demostraron su efectividad, debido a su concentración arterial elevada al alcanzar 2000 mm/Hg de O₂ y su nivel tisular a 300 mm/Hg. Sus propiedades son: reducir el edema, estimular el crecimiento fibroblástico, incrementar el poder bactericida leucocitario mediante el aumento del poder oxidativo, poseer efectos citotóxicos independientes sobre algunos gérmenes anaerobios, inhibir la elaboración y difusión de las toxinas bacterianas e incrementar la eficacia de los antibióticos. (5, 6) Según George ME y colaboradores, citado por Hadeed, (19) el uso de este proceder ha sido controversial y se cree que produce demora en la aplicación del tratamiento correcto de la FN. Wilkinson D, George ME, Massey PR, citados por Hakkarainen, (6) han estudiado la OHB en el tratamiento de la FN y los resultados han sido diversos, unos sugieren beneficios referentes a la tasa de mortalidad, otros con mayor casuística no han encontrado diferencias asociadas a la mortalidad con su uso. Por la carencia de pruebas que justifiquen el beneficio con el uso de la OHB y las limitaciones posibles para llevar a cabo los cuidados en una cámara hiperbárica, no se recomienda como una indicación rutinaria, se limita su uso a pacientes hemodinámicamente estables, donde no se ocasione dilación, para realizar el desbridamiento quirúrgico u otros procedimientos de importancia. (6, 16)

- Ozonoterapia

Las acciones generales del ozono (O₃) son: efectos desinfectantes, antibacteriano y antiviral sistémico, incrementa la circulación al deformar los hematíes, mejora la distribución de oxígeno a los tejidos y optimiza el metabolismo eritrocitario. (29)

Varios investigadores han utilizado el O₃ por su efectividad sobre los procesos sépticos agudos e infección de la herida mediante diversas formas de aplicación. (16)

En el centro hospitalario, donde se realizó este trabajo, la terapia con O₃ se ha aplicado a pacientes afectados de procesos infecciosos locales en las extremidades con resultados alentadores.

- Uso de los transportadores de oxígeno

Arenberger P, citado por Ponce G. Cruz, recomienda el uso de los transportadores de oxígeno, en este caso, en el rociado de hemoglobina y entre sus propiedades está la penetración en el exudado de la barrera de difusión y funcionar de manera similar a una bomba oxigenante; disminuye la hipoxia y acelera la cicatrización de las heridas. Se ha descrito el uso de estos fármacos en pacientes con lesiones crónicas, en heridas agudas o secundarias a FN, las investigaciones y sus resultados se catalogan, aún, como no definitivos. (26)

- Terapia de presión negativa local

La terapia de presión negativa local (TPNL), aplicada para promover la curación de heridas, es una tecnología no invasiva que favorece la cicatrización, su objetivo es conseguir un gradiente de presión subatmosférico en el ambiente de la lesión, para acelerar el proceso de curación de la misma. El mecanismo de acción responsable de su efecto terapéutico es contraer la herida, eliminar el exudado y el tejido no viable, mejorar el aporte sanguíneo, promover la formación del tejido de granulación mediante transmisión de fuerzas mecánicas, estimular físicamente la mitosis, promover la angiogénesis, disminuir la absorción de toxinas, reducir la contaminación bacteriana, mantener la humedad y la temperatura adecuada en la lesión. La evidencia acumulada sugiere que el proceder de presión negativa es útil en el manejo de la FN. (30, 31)

Actualmente existe el interés creciente de varios investigadores por el uso de TPNL en la FN, entre estos, Misiakos EP, (11, 18) que observó, después de su aplicación, una reducción significativa del área lesionada y la recomendó en pacientes con lesiones severas de gran superficie o con varias comorbilidades; Sander F. L. van Stigt, la ha utilizado en casi la mitad de sus pacientes con buenos resultados. (1) Shin JS y Choi JH, realizaron la presentación de un caso con lesión cutánea grave por FN, donde se obtuvo buen resultado con la aplicación de una cubierta de silicona biocompatible, traslúcida y flexible, asociado a presión negativa local asistida, método aprovechable en las extremidades. (30)

Hallock, citado por El-Sabbagh AH, expuso 10 razones por las que la aplicación de la presión negativa no es de su preferencia; hay autores que están de acuerdo con algunos de sus postulados, por ejemplo, con el abuso en su utilización por algunas especialidades, también, en que existen irregularidades en relación con la frecuencia del cambio de apósitos durante las curaciones y cuando se retira el mismo. Sin embargo, las ventajas son que mejora la movilidad e independencia del paciente, reduce el líquido segregado en el lecho de la lesión, es de fácil aplicación, disminuye la contaminación

bacteriana, incrementa la vascularización del lecho, reduce el edema y facilita el cierre de la herida. (31)

Otro proceder utilizado, según Blazek D, es la terapia a presión negativa, asociada a instilación con solución salina normal, por sus siglas en inglés (*NPWTi-d*); en una paciente diabética, obesa su desenlace final no fue afortunado, pero se obtuvo la desaparición de la infección y un tejido de granulación en la zona dañada en óptimas condiciones, para efectuar el proceder reconstructivo. (32) Evidentemente, el uso de la presión negativa durante el período de curación de las heridas presenta muchos beneficios y este proceder debe ser de aceptación y adopción por la mayoría de los facultativos involucrados en la atención de estos pacientes en el futuro. (11)

- Desbridamiento asistido por hidrobisturí

Esta investigación, realizada con el objetivo de valorar el impacto de nuevas tecnologías en el manejo de la FN, tales como, practicar el desbridamiento inicial asistido por hidrobisturí, por sus siglas en inglés (*HAD*), utilizado en el 40 % de los pacientes atendidos y el efecto de la presión negativa en la curación de la herida, aplicado en el 75 % de los casos estudiados, fueron las dos técnicas seleccionadas para el manejo de la lesión y concluyen que han utilizado ampliamente las técnicas antes mencionadas, pero no han tenido un impacto significativo en la reducción de la morbilidad y la mortalidad en los pacientes. (18)

El criterio de los autores de esta revisión, aunque no se apliquen en su centro hospitalario las tecnologías de presión negativa asistida y el uso del hidrobisturí, acorde a la literatura revisada, donde se ha reportado resultados la mayoría favorables, es que el proceder tiene sus ventajas y su aplicación sistemática debe tenerse en cuenta en el tratamiento de estas lesiones.

- Cobertura cutánea y reconstrucción

Según el criterio de los autores de esta revisión, en concordancia con el de otros autores, la planificación quirúrgica deberá transitar desde el desbridamiento inicial hasta la restauración definitiva de las estructuras dañadas, se aplicarán los procedimientos reconstructivos cuando la infección de la herida se haya controlado y el estado del paciente esté estabilizado.

La cobertura definitiva de los defectos de partes blandas está dirigida a conseguir el cierre de la lesión, de forma tal que minimize la morbilidad del sitio donante. La decisión está basada en la localización anatómica del defecto y la disponibilidad del sitio donante. Tradicionalmente, las opciones reconstructivas incluyen el cierre primario, injertos dermoepidérmicos, injertos de piel de grosor total, cierre primario retardado o cicatrización por segunda intención, colgajos pediculados o libres vascularizados. Afortunadamente, varios de los casos afectados de FN no requieren de la competencia del cirujano plástico para transitar por la escalera reconstructiva, en muchos casos el injerto de piel, asociado a la recolocación de los tejidos, es

suficiente para lograr el cierre de la lesión. También es importante recordar, que una amputación diseñada correctamente en ocasiones proporciona una recuperación rápida y retorno a las funciones más exitosamente que una serie de intentos infructuosos de tratar de salvar un miembro, donde los desbridamientos para lograr el control de la FN conllevaron a exposiciones extensas de estructuras óseas y neurovasculares. Sin embargo, en cada forma de cobertura, la última decisión debe ser sopesada basada en las características anatómicas, las preferencias del paciente, los recursos disponibles y las habilidades del personal. (5, 6, 11)

Si los defectos de piel son grandes, se pueden utilizar sus sustitutos temporales: injertos heterólogos de piel porcina, injerto de piel homóloga de cadáver, sustituta dérmica de doble capa, compuesta por silicona y colágeno. Su uso tiene las ventajas de disminuir la colonización bacteriana, prepara el lecho de la lesión para el cierre definitivo, reduce la trasudación de líquidos, proteínas, electrolitos, protege contra la invasión microbiana, da menos dolor al momento de las curaciones y permite la movilización temprana. (6, 30)

- Ingeniería de tejidos y cicatrización de las heridas

Notables avances se han realizado en los cuidados de los grandes defectos de la piel, al incluir la dirección del proceso de cicatrización de la herida, desarrollo de novedosos sustitutos de la piel y modalidades de recubrimiento, control de la inflamación, optimización de las necesidades dietéticas y minerales y análisis de intervenciones farmacológicas únicas. La ingeniería tisular y la medicina regenerativa (ITMR) se ha podido considerar un campo multidisciplinario descubierto en la tecnología, utilizado para regenerar órganos dañados, producir tejidos complejos y proveer el mantenimiento normal del mecanismo homeostático celular. Uno de los más importantes objetivos en ITMR es el diseño de nuevos tejidos y órganos para recambios, que imitan con gran exactitud el medio fisiológico normal para las células. Los productos de la ITMR, aplicables en estas lesiones, pueden clasificarse en dos grandes categorías: piel construida sobre basamento celular y las armazones acelulares. Estos productos incluyen una amplia variedad de materiales que han sido considerados como sustitutos dermoepidérmicos. La dermis está compuesta por tejido conectivo irregular con un contenido de fibras colágenas, fibras elásticas y matriz extracelular en función de anclaje de la dermis a la epidermis. El área superficial de la dermis, la región papilar, es una capa rica en macrófagos y fibroblastos y permite la interacción de la dermis con la epidermis. La síntesis de componentes de la matriz extracelular, que son inducidos mediante esta interacción, puede estimular la diferenciación y crecimiento de los queratinocitos. (4)

La reciente introducción de la terapia mediante medicina regenerativa, como la aplicación de matrices extracelulares, dirigidas a las heridas de espesor completo, han ganado un papel significativo

al minimizar el tamaño del sitio donante y la morbilidad local. El rociado de células cutáneas es la segunda modalidad regenerativa, que permite el procesamiento de una pequeña muestra de piel dentro de una suspensión celular única de: queratinocitos, melanocitos, células de Langerhans y fibroblastos; este proceder ha mostrado posibilidades prometedoras en los pacientes afectados de pérdidas cutáneas de importancia. Serán necesarios estudios posteriores, para entender mejor el mecanismo mediante el cual la colocación inicial de una plantilla regenerativa de piel optimiza el lecho de la herida, para la aplicación del rociado de células cutáneas, el injerto de piel y el papel que juega el rociado de células cutáneas en la participación en la cicatrización de la lesión. (3, 33) En un estudio acerca de la FN en las extremidades e implementación de tecnologías de avanzada Corona PS y colaboradores (18) confirman que, a pesar de los nuevos avances en el tratamiento y el manejo del "enfermo crítico", la FN es, sin embargo, una infección de partes blandas, que potencialmente amenaza la vida del paciente con un 30 % de mortalidad. Los nuevos avances en el cuidado de las heridas han sido ampliamente utilizados en el manejo de la FN, pero estos no han tenido un impacto significativo en el índice de morbilidad y mortalidad. Se estima que es poco el tiempo transcurrido y será necesario realizar estudios posteriores, para comprobar los efectos de los procedimientos de avanzada en los individuos con esta enfermedad.

- Rehabilitación

Después de un largo período de hospitalización, múltiples curaciones y variados procedimientos quirúrgicos, el paciente enfrentará meses de terapia física especializada para recuperar su independencia funcional, esta forma especial de rehabilitación fusiona aspectos físicos, psicológicos y sociales necesarios para la incorporación integral del individuo a la sociedad, cuyas especificidades podrían ser abordadas en otros estudios.

CONCLUSIONES

En la fascitis necrotizante, infección fulminante de las partes blandas, caracterizada por deterioro progresivo de los tejidos circundantes y amenaza potencial para la vida, el diagnóstico temprano, auxiliado por los procedimientos quirúrgicos, el desbridamiento extenso repetido y la antibioticoterapia se mantienen como pilares fundamentales del tratamiento y los procedimientos coadyuvantes deben recibir una atención especial para su aplicación, al igual que el defecto masivo de la cobertura cutánea y de otros tejidos requieren de atención prioritaria, si se quieren obtener óptimos resultados. La mayoría de los cirujanos e intensivistas están diligentes y capacitados para definir el diagnóstico y efectuar el tratamiento en la fase aguda de la FN, pero su campo de acción está limitado a la unidad de cuidados intensivos y al quirófano donde realizan procedimientos habituales, como la atención dinámica de soporte,

antibioticoterapia y ejecución de actividades operatorias. Durante el período de cuidados del "enfermo crítico" esta es una etapa crucial en la conducción de la enfermedad, pero mencionada fase no termina la atención a estos enfermos, aquí comienza el período más prolongado de su enfermedad, consistente en la reconstrucción física

de las estructuras dañadas, el restablecimiento de las funciones ergonómicas, psicológicas y sociales. Por esto es necesario la presencia del cirujano plástico, del médico rehabilitador y el psicólogo, para aplicar una forma terapéutica especial multidisciplinaria, imprescindible para obtener la incorporación completa del individuo a su entorno.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Van Stigt SF, de Vries J, Bijker JB, Mollen RM, Hekma EJ, Lemson SM, et al. Review of 58 patients with necrotizing fasciitis in the Netherlands. *World J Emerg Surg* [revista en internet]. 2016 [citado 30 de diciembre 2017]; 11(1): 21. Disponible en: <https://wjeb.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13017-016-0080-7>.
2. Hipócrates. *Tratados quirúrgicos*. En *Tratados hipocráticos*. Biblioteca Clásica Gredos. Obra completa. Volumen VII. Madrid: Editorial Gredos; 1993 [citado 30 de diciembre 2017]. Disponible en: <http://www.todostuslibros.com/libros/tratados-hipocraticos>.
3. Sood R, Roggy DE, Zieger MJ, Nazim M, Hartman B C, & Gibbs J T. A comparative study of spray keratinocytes and autologous meshed split-thickness skin graft in the treatment of acute burn injuries. *Wounds* [revista en internet]. 2015 [citado 30 de diciembre 2017]; 27(2): 31-40. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25785905>.
4. Oryan A, Jalili M, Kamali A. Tissue Engineering in Burn Wound Healing: Current Modalities and Future Directions. *Int Clin Pathol J* [revista en internet]. 2017 [citado 30 de diciembre 2017]; 4(1). Disponible en: <http://semanticscholar.org/434d/df3849faa366820345f7004851f886>.
5. Hernández GE; Mosquera BG; de la Rosa SV. Fasciitis necrotizante. *Rev. Arch Med Camagüey* [revista en internet]. 2015 [citado 30 de diciembre 2017]; 19(6). Disponible en: <http://www.revistaamc.sld.cu/index.php/amc/article/view/3966>.
6. Hakkarainen TW, Kopari NM, Pham TN, Evans HL. Necrotizing soft tissue infections: review and current concepts in treatment, systems of care, and outcomes. *Curr Probl Surg* [revista en internet]. 2014 [citado 30 de diciembre 2017]; 51(8): 344-362. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25069713>.
7. Kiralj AI, Janjic Z, Nikolic J, Markov B, Marinkovic M. A 5-year retrospective analysis of necrotizing fasciitis – A single center experiences. *Vojnosanit Pregl* [revista en internet]. 2015 [citado 30 de diciembre 2017]; 72(3): 258-64. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25958478>.
8. Jabbour G, El-Menyar A, Peralta R, Shaikh N, Abdelrahman H, Mudali IN, et al. Pattern and predictors of mortality in necrotizing fasciitis patients in a single tertiary hospital. *World J Emerg Surg* [revista en internet]. 2016 [citado 30 de diciembre 2017]; 11(1): 40. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4977757/>.
9. Cheng CCh, Tai ChH, Chan SCh, Chang ChH, Lai HSh. Necrotizing fasciitis in patients with diabetes mellitus: clinical characteristics and risk factors for mortality. *BMC Infectious Diseases* [revista en internet]. 2015 [citado 30 de diciembre 2017]; 15: 417. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26463900>.
10. Chao WN, Tsai CF, Chang HR, Chan KS, Su CH, Lee YT, et al. Impact of timing of surgery on outcome of *Vibrio vulnificus*-related necrotizing fasciitis. *Am J Surg* [revista en internet]. 2013 [citado 30 de diciembre 2017]; 206(1): 32-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23414632>.
11. Misiakos EP, Bagias G, Patapis P, Sotiropoulos D, Kanavidis P, Machairas A. Current concepts in the management of necrotizing fasciitis. *Front Surg* [revista en internet]. 2014 [citado 30 de diciembre 2017]; 1: 36. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25593960>.
12. Rhodes A, Evans L, Alhazzani W, Mitchell. Guía internacional para el manejo de la sepsis y el choque séptico. Actualización de las recomendaciones para el manejo de la sepsis y choque séptico de la "Campaña para la Supervivencia de la Sepsis". *Care Med* [revista en internet]. 2017 [citado 30 de diciembre 2017]; 45(3): 486-552. Disponible en: <http://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoID=90858>.
13. Ali SS, Lateef F. Laboratory risk indicators for acute NF in the emergency department setting. *J Acute Dis* [revista en internet]. 2016 [citado 30 de diciembre 2017]; 5(2): 114-6. Disponible en: <https://www.science-direct.com/science/article/pii/S2221618916000068>.
14. Parra Caballero P, Pérez Esteban S, Patiño Ruiz M, Castaneda Sanz S, García Vadillo J. Actualización en fascitis necrotizante. *Semin Fund Esp Reumatol* [revista en internet]. 2012 [citado 30 de diciembre 2017]; 13: 41-8. Disponible en: <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/med/article/view/16627>.

15. Kwak YG, Choi SH, Kim T, Park SY, Seo SH, Kim MB, Choi SH. Clinical Guidelines for the Antibiotic Treatment for Community-Acquired Skin and Soft Tissue Infection. *Infect Chemother* [revista en internet]. 2017 [citado 30 de diciembre 2017]; 49(4): 301-325. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29299899>.
16. Ferrer-Lozano Y, Oquendo-Vázquez P, Asin L, Morejón-Trofimova Y. Diagnóstico y tratamiento de la fascitis necrosante. *Medisur* [revista en internet]. 2014 [citado 30 de diciembre 2017]; 12(2). Disponible en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/2504>.
17. Arif N, Yousfi S, Vinnard C. Deaths from Necrotizing Fasciitis in the United States, 2003-2013. *Epidemiol Infect* [revista en internet]. 2016 [citado 30 de diciembre 2017]; 144(6): 1338-134. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub/26548496>.
18. Corona PS, Erimeiku F, Reverté-Vinaixa MM, Soldado F, Amat C, Carrera L. Necrotizing fasciitis of the extremities: implementation of new management technologies. *Injury* [revista en internet]. 2016 [citado 30 de diciembre 2017]; 47(Suppl3): S66-S71. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27692110>.
19. Hadeed GJ, Smith J, O'Keeffe T, Kulvatunyou N, Wynne JL, 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 njury* [revista en internet]. 2016 [citado 30 de diciembre 2017]; 9(1): 22-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4766759/>.
20. Goh T, Goh LG, Ang CH, Wong CH. Early diagnosis of necrotizing fasciitis. *Br J Surg njury* [revista en internet]. 2014 [citado 30 de diciembre 2017]; 101(1): e119-25. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24338771>.
21. OMS. La escalera analgésica de la OMS y los fármacos del dolor. Comité de redacción. Publicado: 06 de abril de 2016 Última Revisión: 09 de abril de 2017. Disponible en: <http://www.laria.com/contenido/dolor/programa-dolor/dolor-tratamiento/dolor-tratamiento-escalera-oms-farmacos>.
22. Rac H, Bojikian K, Lucar J, Barber K. Successful Treatment of Necrotizing Fasciitis and Streptococcal Toxic Shock Syndrome with the Addition of Linezolid. *Case Rep Infect Dis njury* [revista en internet]. 2017 [citado 30 de diciembre 2017]; 2017: 5720708. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28299216>.
23. Hoshino T, Omura K, Kimura S, Takahashi H, Kamei K, Ohkusu M. A case of disseminated cryptococcosis with necrotizing fasciitis in a non HIV patient. *Acute Med Surg*. [revista en internet]. 2017 [citado 30 de diciembre 2017]; 4(4): 454-457. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ams2.298>.
24. Chakradeo K, Paul Chia YY, Liu C, Mudge D, De Silva J. Disseminated cryptococcosis presenting initially as lower limb cellulitis in a renal transplant recipient a case report. *BMC Nephrol* [revista en internet]. 2018 [citado 30 de diciembre 2017]; 19(1): 18. Disponible en: <https://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles>.
25. Yip HW, Wong OF, Lee HM. 12-year experience with necrotizing fasciitis in an Intensive Care Unit of a local regional hospital. *Hong Kong J Emerg Med* [revista en internet]. 2017 [citado 30 de diciembre 2017]; 23(5): 257-65. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/102490791602300501>.
26. Ponce G. Cruz, Rodríguez P, Torres A, Muñoz M. Choque séptico por fascitis necrotizante secundario infección por varicela; tratamiento y uso de hemoglobina en espray en terapia intensiva. *Pediátricas* [revista en internet]. 2017 [citado 30 de diciembre 2017]; 26(2): 64-70. Disponible en: <http://www.mediagraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=74337>.
27. Swain RA, Hatcher JC, Azadian BS, Soni N, De Souza B. A five-year review of necrotizing fasciitis in a tertiary referral unit. *Ann R Coll Surg Engl* [revista en internet]. 2013 [citado 30 de diciembre 2017]; 95(1): 57-60. Disponible en: <http://publishing.rcseng.ac.uk/doi/abs/10.1308/003588413X13511609956093>.
28. Liu M, Feng, Zhu H, Lei B. A Neutralizing Monoclonal IgG1 Antibody of Platelet-Activating Factor Acetylhydrolase SsE Protects Mice against Lethal Subcutaneous Group A, Streptococcus Infection. *Infect Immun* [revista en internet]. 2015 [citado 30 de diciembre 2017]; 83(7): 2796-2805. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29123908>.
29. Schwartz A, Martínez-Sánchez, G. La Ozonoterapia y su fundamentación científica. *Revista Española de Ozonoterapia* [revista en internet]. 2012 [citado 30 de diciembre 2017]; 2(1): 163-198. Disponible en: <http://revistaespañoladeozonoterapia.es/index.php/reo/article/view/23>.
30. Shin JS, Choi JH. Application of a Silicone Sheet in Negative-Pressure Wound Therapy to Treat an Abdominal Wall Defect after Necrotizing Fasciitis. *Arch Plast Surg* [revista en internet]. 2017 [citado 30 de diciembre 2017]; 44(1): 76-79. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5300929/>.
31. El-Sabbagh AH. Negative pressure wound therapy: An update. *Chin J Traumatol* [revista en internet]. 2017 [citado 30 de diciembre 2017]; 20(2): 103-107. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28202371>.

32. Blazek D, Lockridge E. Instillation Therapy for the Treatment of Necrotizing Fasciitis: A Case Study. Cureus [revista en internet]. 2016 [citado 30 de diciembre 2017]; 8(12). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5218880/>.
33. Valerio I, Hammer D, Rendon J, Latham K, MD, Fleming M. A Case Report of the First Nonburn-related Military Trauma Victim Treated with Spray Skin Regenerative Therapy in Combination with a Dermal Regenerate Template. Plast Reconstr Surg Glob Open [revista en internet]. 2016 [citado 30 de diciembre 2017]; 4(12). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5222667/>.

Copyright Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. Este artículo está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento - No Comercial - Sin Obra Derivada 4.0 Internacional](#), los lectores pueden realizar copias y distribución de los contenidos por cualquier medio, siempre que se mantenga el reconocimiento de sus autores, no se haga uso comercial de las obras, ni se realice modificación de sus contenidos.