

Infección de partes blandas

Miguel Ángel Abad Hernández

Unidad de Reumatología. Hospital Virgen del Puerto. Plasencia. Cáceres. España.

Las infecciones de partes blandas con mayor relevancia clínica son la fascitis necrosante, producida por *Streptococcus pyogenes*, y las infecciones cutáneas producidas por *Staphylococcus aureus*, particularmente por las cada vez más frecuentes formas resistentes a la metilicina (SARM).

En la fascitis necrosante, el retraso diagnóstico y la demora en la indicación de desbridamiento quirúrgico marcan el pronóstico y la alta mortalidad de estas infecciones. Se han descrito dos formas clínicas: la tipo I, causada por al menos una especie anaerobia en combinación con anaerobios facultativos, más frecuentes en diabéticos o con enfermedad vascular periférica; la tipo II, monomicrobiana, producida por estreptococos beta hemolíticos del grupo A y, menos frecuentemente, por *S. aureus*. Los factores de riesgo reconocidos son la diabetes mellitus, la enfermedad vascular periférica grave, la insuficiencia renal crónica, el enolismo, el cáncer, la desnutrición, el tratamiento con corticoides y/o inmunosupresores y la adicción a drogas por vía parenteral. Los pilares terapéuticos son el soporte vital hemodinámico, la terapia antibiótica y el abordaje quirúrgico precoz con extirpación de todo el tejido desvitalizado y necrosado.

Las infecciones extrahospitalarias por SARM más frecuentes son las de piel y tejidos blandos. Se han descrito algunos grupos de población de riesgo, pero también se constata el aumento en personas sin factores de riesgo. Asimismo, se ha confirmado en los registros nacionales e internacionales de terapias contra el factor de necrosis tumoral el incremento de infecciones de partes blandas en los pacientes con artritis reumatoide tratados con estos agentes. Otros fármacos biológicos, como rituximab, abatacept o anakinra, no parece que tengan relación con un incremento de estas infecciones.

Palabras clave: Fascitis necrosante. *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina. Celulitis. *Streptococcus pyogenes*.

Soft-Tissue Infections

One of the soft-tissue infections with a large clinical relevance is necrotizing fasciitis produced by *Streptococcus pyogenes* and skin infections produced by *Staphylococcus aureus*, particularly due to the evermore frequent methylcillin (MRSA) resistant varieties.

In necrotizing fasciitis the diagnostic delay as well as the delay in the indication for surgical debridement influence both the prognosis and a high mortality related to these infections. Two clinical forms have been described: Type I caused by at least one anaerobic species in combination with facultative anaerobes, more frequent in diabetics or patients with peripheral vascular disease; type II, monomicrobial, produced by group A beta hemolytic *Streptococcus* and with a lesser frequency by *Staphylococcus aureus*. Among the recognized risk factors diabetes mellitus, peripheral vascular disease, chronic renal failure, alcoholism, cancer, malnutrition, steroid and/or immunosuppressant treatment and the use of intravenous parenteral drugs are widely recognized. Therapeutics is based on hemodynamic support, antibiotic therapy and an early surgical approach with the elimination of all of the necrotic and devitalized tissue.

Infections frequently associated to community-acquired MRSA are those present in skin and soft-tissue. Some population groups have been described as at-risk, but there is also an increase in the number of patients with no risk factors.

Also, national and international registries of anti-TNF therapies have demonstrated the increase of soft-tissue infections in patients with rheumatoid arthritis treated with these agents. Other biologic drugs such as rituximab, abatacept or anakinra do not seem to be associated to an increase in these infections.

Key words: Necrotizing fasciitis. Methylcillin resistant *Staphylococcus aureus*. Cellulitis. *Streptococcus pyogenes*.

Introducción

Las infecciones de partes blandas constituyen un amplio grupo de cuadros clínicos de etiología, patogenia y pronóstico diversos, que afectan a tejido celular subcu-

Correspondencia: Dr. M.A. Abad Hernández.
Paraje de Valcorchero, 5/n. 10600 Plasencia. Cáceres. España.
Correo electrónico: miguelangel.abad@ses.juntaex.es

táneo, anejos, fascias, músculo esquelético y otras estructuras periarticulares como bursas y vainas sinoviales. Se han desarrollado múltiples clasificaciones en función de diversos aspectos: la localización anatómica (piel, tejido celular, fascia, etc.), el tipo de lesión (úlceras, nódulo, costra, etc.), el tiempo de evolución (aguda o crónica), la etiología de la lesión, primarias o secundarias, locales o difusas, complicadas o no complicadas. Ninguna de dichas clasificaciones es del todo satisfactoria, fundamentalmente debido a su poca utilidad práctica. Desde este punto de vista, sería más adecuada una clasificación clínica que nos proporcionase un interés pronóstico¹:

- Primarias sin necrosis: impétigo, erisipela, celulitis, piomiositis.
- Primarias con necrosis: celulitis necrosante, fascitis necrosante, mionecrosis.
- Secundarias: mordeduras, herida quirúrgica, pie diabético, úlcera por presión.

Realizar una revisión exhaustiva de todas las infecciones de partes blandas precisaría de varios artículos, y por la limitación del espacio me centraré en las situaciones que considero de mayor interés por su gravedad y por su aparición reciente y emergente: la fascitis necrosante, las infecciones extrahospitalarias de piel y partes blandas por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) y las infecciones de partes blandas relacionadas con uso de fármacos contra el factor de necrosis tumoral (TNF).

Fascitis necrosante

De las infecciones necrosantes de tejidos blandos, la potencialmente más grave por su evolución clínica es la

fascitis necrosante (FN). Fue descrita inicialmente en los años cincuenta² como un afección de la piel y el tejido celular subcutáneo, rápidamente progresiva y producida por estreptococos del grupo A (*Streptococcus pyogenes*).

La FN es la forma más severa de infección de partes blandas. Su tasa de mortalidad oscila entre el 6 y el 75% según las series³. La alta tasa de mortalidad está relacionada con dos factores fundamentales: el retraso diagnóstico y el retraso del tratamiento quirúrgico. El alto grado de sospecha para un diagnóstico precoz y un tratamiento agresivo inmediato con desbridamiento quirúrgico y antibioterapia son elementos fundamentales para disminuir la mortalidad⁴⁻¹².

Fisiopatología

La localización inicial del proceso se sitúa en la fascia donde se encuentran las bacterias en la zona superficial, que elaboran enzimas y toxinas que permiten su extensión por la fascia. El mecanismo por el cual las bacterias se extienden no ha sido totalmente explicado, pero se ha atribuido un papel especial a la expresión de enzimas bacterianas como la hialuronidasa, que degradan la fascia¹². La proliferación bacteriana provoca una invasión angiotrombótica bacteriana que produce la necrosis de la fascia. Histológicamente, se produce una necrosis de la fascia superficial, con infiltración de ésta y la dermis profunda por polimorfonucleares, aparición de trombosis y supuración de venas y arterias, y proliferación de microorganismos dentro de la fascia. Al progresar este proceso, se produce una oclusión de los vasos nutrientes cutáneos que en la fase final llega a producir isquemia cutánea.

Clínica

Se han descrito dos formas clínicas:

- Tipo I: causada por al menos una especie anaerobia en combinación con anaerobios facultativos, sobre todo en pacientes diabéticos o con enfermedad vascular periférica tras procedimientos quirúrgicos.
- Tipo II: infección monomicrobiana producida fundamentalmente por estreptococos beta hemolíticos del grupo A, en ocasiones junto con otras especies, fundamentalmente *Staphylococcus aureus*, incluidas las infecciones extrahospitalarias por SARM.

Se ha relacionado la fascitis con la aparición de una serie de factores predisponentes (tabla 1)¹³, que se producen en pacientes con distintas enfermedades subyacentes: diabetes mellitus, enfermedad vascular periférica grave, etilismo crónico, desnutrición, cáncer, insuficien-

TABLA 1. Factores predisponentes a infecciones necrosantes

Heridas abiertas (traumáticas, quirúrgicas)
Abrasiones
Inoculaciones (sobre todo en adictos a drogas por vía parenteral)
Otras lesiones cutáneas (varicela, úlceras)
Quemaduras
Infecciones intraabdominales y perianales
Infecciones renales con cálculos
Infecciones dentarias o faríngeas
Catéteres de drenaje intraabdominales
Perforaciones de colon
Exposición a tierra abonada, lava volcánica, agua estancada o marina e ingesta de marisco en cirróticos

TABLA 2. Estadios clínicos de la fascitis necrosante

Estadio I	Estadio II	Estadio III
Dolor y sensibilidad a la palpación (extendida más allá del área de afección cutánea aparente)	Formación de ampollas o flictenas	Ampollas hemorrágicas
	Fluctuación cutánea	Anestesia cutánea
Eritema	Induración cutánea	Crepitación
Hinchazón		Necrosis cutánea con coloración oscura y progresión a gangrena franca
Aumento de la temperatura local		

cia renal crónica avanzada, tratamiento con corticoides y/o inmunosupresores y adicción a drogas por vía parenteral (ADVP).

Se ha propuesto una clasificación clínica en estadios basada en los cambios cutáneos y la evolución cronológica de las lesiones (tabla 2)³. El principal problema diagnóstico es que la fase inicial de la FN (estadio I) es clínicamente indistinguible de cuadros como la celulitis o la erisipela. No obstante, hay una serie de datos clínicos que nos pueden orientar hacia el diagnóstico de FN: edema e induración fuera del área de eritema, aparición de ampollas o flictenas^{5,14,15} (dato muy sensible pero poco específico, presente sólo en un 24-30% de los casos), crepitación a la palpación, presencia de gas en las radiografías, ausencia de linfangitis y/o adenitis⁹, dolor desproporcionado con la lesión existente (en ocasiones con ausencia de lesión cutánea inicial), anestesia local, equimosis y alteraciones sistémicas.

Las manifestaciones sistémicas (hipotensión, fiebre alta, postración y fallo multiorgánico en forma del llamado síndrome del shock séptico por estreptococos betahemolíticos^{9,16}) son una forma de presentación típica de la FN, pero con relativa frecuencia están ausentes, sobre todo en las fases iniciales⁵. La ausencia de estas manifestaciones sistémicas es más frecuente en pacientes diabéticos e inmunodeficientes y puede deberse en parte al uso de antibióticos de amplio espectro en atención primaria³.

Se han descrito en la literatura distintos factores predisponentes de mortalidad^{3,4,17}: etiología (*Vibrio* spp., *Aeromonas* spp.), aparición de hipotensión, recuentos leucocitarios altos o leucocitopenia, porcentaje de cayados > 10%, diabetes mellitus, edad avanzada, cáncer. Por el contrario, la aparición de ampollas es un factor predictivo negativo de mortalidad, ya que aumenta mucho el índice de sospecha y el diagnóstico y tratamiento precoz.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico es fundamentalmente clínico y debe confirmarse con los hallazgos quirúrgicos. La secuencia diagnóstica constaría de las siguientes etapas: a) sospe-

cha diagnóstica; b) exploración quirúrgica para confirmación diagnóstica y antibioterapia empírica, y c) desbridamiento y toma de muestras.

Siempre se debe tomar muestra de la lesión (para cultivo e histología), que debe ser abundante y de los márgenes de la lesión, de la zona aparentemente normal. Asimismo, deben realizarse hemocultivos, pues son positivos hasta en el 60% de los casos de FN tipo II y en un 20% de las FN tipo I³.

En el diagnóstico por imagen se han utilizado tomografía computarizada, resonancia magnética y ecografía de forma amplia, con buenos resultados¹⁸⁻²⁰, aunque ante la sospecha de FN nunca debe dilatarse el tratamiento quirúrgico para realizar procedimientos diagnósticos.

Para realizar un diagnóstico diferencial entre celulitis y FN en fases iniciales, dado que clínicamente son indistinguibles, se ha desarrollado un sistema de puntuación LRINEC²¹, basado en parámetros analíticos (tabla 3): cuando el índice LRINEC es ≥ 6 , el valor predictivo

TABLA 3. Índice LRINEC (laboratory risk indicator for necrotizing fasciitis)

Proteína C reactiva (mg/l)	
< 150	0
≥ 150	4
Leucocitos/ml	
< 15	0
15-25	1
> 25	2
Hemoglobina (g/dl)	
> 13,5	0
11-13,5	1
< 11	2
Sodio (mmol/l)	
≥ 135	0
< 135	2
Creatinina (mmol/l)	
≤ 141	0
> 141	2
Glucosa (mmol/l)	
≤ 10	0
> 10	1

positivo es del 92% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 84,3-96) y el valor predictivo negativo, del 96% (IC del 95%, 92,6-97,9). Una puntuación > 8 es altamente predictiva de FN, con un valor predictivo positivo del 93,4% (IC del 95%, 85,5-97,2). No obstante, este índice está pendiente de validación.

La estrategia de tratamiento para este tipo de infección incluye cuatro aproximaciones¹³:

- Medidas generales para la estabilización del paciente (soporte ventilatorio y hemodinámico).
- Tratamiento antimicrobiano precoz con antibióticos de amplio espectro inicialmente empírico, tras toma de muestras de la lesión y hemocultivos^{3,13}.
- Exploración quirúrgica para confirmación de sospecha diagnóstica y valoración del alcance de la necrosis, con extirpación de todo el tejido desvitalizado y necrosado. Se repetirá esta exploración tantas veces como sea necesario.
- Existen medidas coadyuvantes de eficacia no claramente demostrada, como gammaglobulina intravenosa en infecciones graves por *Streptococcus pyogenes* y *Staphylococcus aureus* con síndrome del shock tóxico²².

Tras una revisión en PubMed (1966-2008), se identificaron tres revisiones de FN asociadas a enfermedades reumáticas²³⁻²⁵. Estas revisiones recogen la mayoría de los casos publicados. Las enfermedades reumáticas asociadas con más frecuencia son artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y gota. La tasa de mortalidad no difiere de otros casos de FN, un 20-33%. La mayoría de los pacientes tenían factores predisponentes en forma de enfermedades subyacentes como diabetes mellitus y una alta frecuencia de uso de corticoides²⁴ e inmunosupresores. Asimismo, en esta búsqueda se identificaron 2 casos de FN en pacientes con artritis reumatoide tratados con etenercept²⁶ e infliximab²⁷.

Infecciones cutáneas extrahospitalarias por SARM

Inicialmente se describió a SARM como un patógeno nosocomial relacionado con hospitalización reciente, ingreso en UCI, diálisis, exposición a paciente infectado o colonizado, tratamiento antibiótico prolongado y antecedentes de cirugía. Sin embargo, se ha detectado un aumento progresivo de infecciones en individuos sin factores de riesgo. Asimismo, se ha producido un aumento de SARM de probable origen comunitario (estudios hospitalarios) que varía desde el 5% en 1986 al 31,2% en 2002^{28,29}. Para diferenciar los casos de infección extrahospitalaria por SARM de las infecciones nosocomiales por SARM, la FDA ha formulado una definición³⁰: "La infección por SARM adquirida en comunidad es aquella donde se objetiva un cultivo posi-

tivo en un paciente ambulatorio o en las primeras 48 horas tras hospitalización sin presencia de factores de riesgo para SARM nosocomial: hospitalización, ingreso en UCI, cirugía, estancia en residencias, portador de catéteres u otros dispositivos en la piel o historia previa de infección por SARM". Las más frecuentes infecciones por SARM extrahospitalario son las de piel y tejidos blandos, que en algunas series llegan a ser más del 70%³¹. En algunas regiones de Estados Unidos y Canadá, actualmente son la primera causa de infección de tejidos blandos. Desde el punto de vista microbiológico, existen múltiples diferencias entre el SARM extrahospitalario y el SARM nosocomial: estas diferencias aparecen en: cepas, gen *PVL*, gen *SCCmec*, resistencia y sensibilidad farmacológica, la producción de toxinas y la velocidad de replicación. Hay una serie de condiciones, que la literatura anglosajona identifica como 5C³², que facilitan o predisponen a la infección por SARM extrahospitalario: *Crowding*, *Frequent Contact*, *Cleanliness*, *Contaminated Surfaces and Shared Items*, *Compromised Skin* (hacinamiento, contacto frecuente, suciedad, compartir superficies contaminadas y alteraciones cutáneas). Asimismo, se han descrito ciertas poblaciones con un riesgo aumentado de infección por SARM extrahospitalario: niños menores de 2 años, atletas, ADVP, homosexuales, personal militar, personas institucionalizadas, veterinarios, propietarios de mascotas y granjeros con cerdos³².

De la misma manera que ha aparecido el SARM extrahospitalario como un patógeno emergente en las infecciones de la piel y los tejidos blandos, se han descrito en los últimos años casos de FN por SARM extrahospitalario³³⁻³⁵, hasta un total de 44 casos, sin casos mortales en dos de las series^{33,35}.

Infecciones de tejidos blandos y fármacos biológicos

Es de sobra conocido que las infecciones son un problema que ocasiona morbilidad en los enfermos con artritis reumatoide (AR). Se ha observado un aumento del riesgo de infección debido tanto a la enfermedad como a sus tratamientos. La práctica totalidad de los estudios en AR que investigan las causas de mortalidad han mostrado un incremento del riesgo de infección. Los estudios poblacionales muestran un aumento del riesgo de infección en pacientes con AR³⁶⁻³⁹ al compararlos con pacientes sin AR. En dos de estos estudios^{38,39}, se identificaron factores predictores de infección que fueron, fundamentalmente: edad avanzada, manifestaciones extraarticulares, factor reumatoide positivo, comorbilidades (enfermedad pulmonar crónica, alcoholismo, enfermedad orgánica cerebral y diabetes mellitus) y uso de corticoides y terapias biológicas. No fue factor predictivo de riesgo de infección el uso de fármacos modi-

ficadores de enfermedad (FAME). En general, se podría decir que los pacientes con AR tienen el doble de riesgo de contraer una infección que sus controles ajustados por edad y sexo, y la magnitud del riesgo de infección es aún mayor si se ajusta por potenciales factores de confusión.

El uso de fármacos biológicos ha revolucionado el tratamiento de la AR. Desde el inicio de su utilización se observó en los ensayos clínicos una tendencia al incremento de infecciones, aunque pocos ensayos lo mostraban. Sin embargo, este aspecto se confirmó tras la publicación de un metaanálisis⁴⁰, la publicación de los datos de infección de distintos registros nacionales⁴¹⁻⁴³ y de estudios observacionales^{44,45}.

Si centramos nuestra atención únicamente en las infecciones en tejidos blandos relacionadas con la AR y concretamente con el uso de biológicos, los datos no difieren de lo anteriormente expuesto. En estudios de AR comparados con controles se observa un aumento de infecciones de partes blandas^{36,37}. Datos recientes del registro alemán⁴² de biológicos indican un aumento de riesgo de infección de partes blandas en pacientes con AR tratados con anti-TNF; esto mismo se observa en los registros sueco y británico^{41,43}. Únicamente en el registro de biológicos británico no se observa un aumento del riesgo de infecciones serias en pacientes con AR tratados con anti-TNF al compararlos con pacientes tratados con FAME, aunque sí se objetiva un aumento de 4 veces en el riesgo de infecciones de piel y tejidos blandos. Los datos de BIOBADASER (comunicación personal) son similares a los de los demás registros internacionales.

En un reciente metaanálisis⁴⁶, otros fármacos biológicos usados en el tratamiento de la AR como son rituximab, abatacept y anakinra no parecen tener relación con un incremento del riesgo de infecciones.

Bibliografía

- Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ), Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y Asociación Española de Cirujanos (AEC, Sección de Infección Quirúrgica). Guía de tratamiento de las infecciones de piel y tejidos blandos. *Rev Esp Quimioterap*. 2006;19:378-94.
- Wilson B. Necrotizing fasciitis. *Am Surg*. 1952;18:416.
- Wong CH, Wang YS. The diagnosis of necrotizing fasciitis. *Curr Opin Infect Dis*. 2005;18:101-6.
- McHenry CR, Piotrowski JJ, Petrinic D, Malangoni MA. Determinants of mortality in necrotizing soft tissue infections. *Ann Surg*. 1995;221:558-63.
- 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;85A:1454-60.
- Voros D, Pissiotis C, Georgantzas D, Katsaragakis S, Antoniou S, Papadimitriou J. Role of early and extensive surgery in the treatment of severe necrotizing soft tissue infection. *Br J Surg*. 1993;80:1190-1.
- Majeski JA, Alexander JW. Early diagnosis, nutritional support and immediate extensive debridement improve survival in necrotizing fasciitis. *Am J Surg*. 1983;145:781-7.
- Bilton BD, Zibari GB, McMillan RW, Aultman DF, Dunn G, MacDonald JC. Aggressive surgical management of necrotizing fasciitis serves to decrease mortality: A retrospective study. *Am J Surg*. 1998;64:397-400.
- Green RJ, Dafoe DC, Raffin TA. Necrotizing fasciitis. *Chest*. 1996;110:219-29.
- Majeski J, Majeski E. Necrotizing fasciitis: Improved survival with early recognition by tissue biopsy and aggressive surgical treatment. *South Med J*. 1997;90:1065-8.
- Elliot DC, Kufera JA, Myers RA. Necrotizing soft tissue infections: Risk factors for mortality and strategies for management. *Ann Surg*. 1996;224:672-83.
- Wilkerson R, Paull W, Coville FV. Necrotizing fasciitis: Review of the literature and case report. *Clin Orthop*. 1987;216:187-92.
- Disponibile en: <http://www.seimc.org/documentos/protocolos/clinicos/>
- Patiño JF, Castro D. Necrotizing lesion of the soft tissue: A review. *World J Surg*. 1991;15:235-9.
- Seal DV. Necrotizing fasciitis. *Curr Opin Infect Dis*. 2001;14:127-32.
- Bisno AL, Brito MO, Collins CM. Molecular basis of group A streptococcal virulence. *Lancet Infect Dis*. 2003;3:191-200.
- Hsiao CT, Weng HH, Yuan YD, Chen CT, Chen IC. Predictors of mortality in patients with necrotizing fasciitis. *Am J Emerg Med*. 2008;26:170-5.
- Wysoki MG, Santora TA, Shah RM, Friedman AC. Necrotizing fasciitis: CT characteristics. *Radiology*. 1997;203:859-63.
- Yen ZS, Wang HP, Ma HM, Chen SC, Chen WJ. Ultrasonographic screening of clinically suspected necrotizing fasciitis. *Acad Emerg Med*. 2002;9:1448-51.
- Schmid MR, Kossmann T, Diewell S. Differentiation of necrotizing fasciitis and cellulitis using MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 1998;170:615-20.
- Wong CH, Khin LW, Heng KS, Tan KC, Low CO. The LRINEC (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis) score: A tool for distinguishing necrotizing fasciitis from other soft tissue infections. *Crit Care Med*. 2004;32:1535-41.
- Darenberg J, Ihendyane N, Sjolín B, Aufwerber E, Haidl S, Follin P, et al. Intravenous immunoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome: A European randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2003;37:333.
- Mok MY, Wong SY, Chan TM, Tang WM, Wong WS, Lau CS. Necrotizing fasciitis in rheumatic diseases. *Lupus*. 2006;15:380-3.
- Kamran M, Wachs J, Puterman C. Necrotizing fasciitis in systemic lupus erythematosus. *Sem Arthritis Rheum*. 2008;37:236-42.
- Yu KH, Ho HH, Chen Y, Luo SF. Gout complicated with necrotizing fasciitis - Report of 15 cases. *Rheumatology*. 2004;43:518-21.
- Mercedeh B, Osman DR, Wolk DM, Wold LE, Haidukewych GJ, Mattonson EL. Fatal sepsis in a patient with rheumatoid arthritis treated with etanercept. *Mayo Clin Proc*. 2001;76:653-6.
- Chan ATY, Cleveve V, Daymond TJ. Necrotizing fasciitis in a patient receiving infliximab for rheumatoid arthritis. *Postgrad Med J*. 2002;78:47-8.
- Cuevas O, Cercenado E, Vindel A, Guinea J, Sanchez-Conde M, Sanchez-Somolinos M, et al. Evolution of the antimicrobial resistance of *Staphylococcus* spp. in Spain: Five nationwide prevalence studies, 1986 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:4240-5.
- Cuevas O, Cercenado E, Bouza E, Castellares C, Trincado P, Cabrera R, et al. Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Spain: a multicentre prevalence study (2002). *Clin Microbiol Infect*. 2007;13:250-6.
- Disponibile en: www.cdc.gov/ncidod/dhqp/ar_mrsa_ca.html
- Naimi TS, LeDell KH, Boxrud DJ, Groom AV, Steward CD, Johnson SK, et al. Epidemiology and clonality of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Minnesota, 1996-1998. *Clin Infect Dis*. 2001;33:990-6.
- Hawkes M, Barton M, Conly M, Nicolle L, Barry C, Ford-Jones E. Community-associated MRSA: Superbug at our doorstep. *CMAJ*. 2007;176:54-6.
- Miller LG, Perdreaux-Remington F, Rieg G, Mehdi S, Perleth J, Bayer AS. Necrotizing fasciitis caused by community associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Los Angeles. *N Engl J Med*. 2005;352:1445-53.
- Lee TC, Carrick MM, Bradford G, et al. Incidence and clinical characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* necrotizing fasciitis in a large urban hospital. *Am J Surg*. 2007;194:809-12.
- Lee YT, Lin JC, Wang NC, Peng MY, Chang FY. Necrotizing fasciitis in a medical center in northern Taiwan: emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the community. *J Microbiol Immunol Infect*. 2007;40:335-41.
- Doran MF, Crowson CS, Pond GR. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls. A population-based study. *Arthritis Rheum*. 2002;46:2287-93.
- Franklin J, Lunt M, Bunn M, Symmons D, Silman A. Risk and predictors of infection leading to hospitalisation in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:308-12.
- Smitten A, Hyon C, Hochberg M, Suissa S, Simon TA, Testa MA, et al. The risk of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008;35:387-93.

39. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46:2294-300.
40. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies. *JAMA.* 2006;295:2275-85.
41. Dixon WG, Watson K, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP, et al. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy. Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2368-76.
42. Listing J, Strangfeld A, Kary S, Rau R, Von Hinüber U, Stoyanova-Scholz M, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3403-12.
43. Asking J, Fored CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N, et al. Time-dependent increase in risk of hospitalization with infection among Swedish patients treated with TNF antagonist. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1339-44.
44. Salliot C, Gossec L, Ruysen-Witrand, Luc M, Duclos M, Guignard S, et al. Infections during tumour necrosis factor-blocker therapy for rheumatic diseases in daily practice: a systematic retrospective study of 709 patients. *Rheumatology.* 2007;46:327-34.
45. Curtis JR, Patkar N, Xie A, Martin C, Allison JJ, Saag M et al. Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis alpha antagonists. *Arthritis Rheum.* 2007;4:1125-33.
46. Sallot C, Dougados M, Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra therapies for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomized placebo controlled trials. *Ann Rheum Dis.* 2008 [en prensa].