

Exantema fijo medicamentoso por paracetamol. Caso clínico con revisión bibliográfica

Fixed drug eruption with acetaminophen. Clinical case with Bibliographic Review

Justo Rueda López¹
Carmen Cruces Baca²
Rebeca Pérez Moreno³
Lorena Villa García⁴
Alberto Guerrero Palmero¹

1. Enfermero de Familia y Comunitaria. CAP Terrassa Nord. Consorci Sanitari de Terrassa. Terrassa. Barcelona. España.
2. Enfermera Especialista de Familia y Comunitaria. CAP Terrassa Nord. Consorci Sanitari de Terrassa. Terrassa. Barcelona. España.
3. Enfermera Especialista de Familia y Comunitaria. CAP Sant Genís. Consorci Sanitari de Terrassa. Rubí. Barcelona. España.
4. Enfermera Especialista de Familia y Comunitaria. CAP Can Bou. Consorci Castelldefels Agents de Salut. Castelldefels. Barcelona. España.

Correspondencia:

Justo Rueda López
Correo electrónico: justorueda5@hotmail.com

RESUMEN

El exantema fijo medicamentoso es una toxicodermia caracterizada por la aparición de una lesión cutánea en forma de mácula de color rojizo o violáceo, redonda u oval, edematosa, bien delimitada, y que presenta recurrencias tras la administración del agente causal, generalmente un fármaco. Puede ser producido por una gran variedad de fármacos, entre ellos el paracetamol.

El paracetamol es un medicamento con propiedades analgésicas y antipiréticas ampliamente conocido y utilizado por su amplio margen de seguridad y elevada biodisponibilidad. Sin embargo, se han descrito reacciones cutáneas adversas de diferentes tipos e intensidad tras su administración, fundamentalmente urticaria y angioedema, y con menor frecuencia eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica, exantema fijo y púrpura de Henoch-Schönlein.

Se presenta el caso de un usuario tipo con exantema fijo medicamentoso relacionado con el consumo de paracetamol. Se ha realizado una revisión bibliográfica sobre los diversos hallazgos clínicos y el diagnóstico diferencial entre las diferentes toxicodermias, así como el manejo y abordaje de las lesiones basado en el concepto TIME.

PALABRAS CLAVE: toxicodermias, exantema fijo medicamentoso, lesiones de pierna, paracetamol.

ABSTRACT

Fixed drug eruption is a toxicodermia characterized by the appearance of a well-circumscribed reddish or violet, circular or oval, edematous skin lesion which can present recurrences after taking the causal agent, usually a drug. It can be produced by a wide variety of drugs, including acetaminophen.

Acetaminophen is a drug with analgesic and antipyretic properties widely known and used for its wide range of safety and high bio-availability. However, different types and intensity of adverse skin reactions have been reported following administration, mainly urticaria and angioedema, and less frequently erythema multiforme, toxic epidermal necrolysis, fixed exanthema and Henoch-Schönlein purpura.

We present the case of a role model user with fixed drug exanthema after acetaminophen consumption. A bibliographic review has been made on the various clinical findings and the differential diagnosis between different toxicodermias, as well as the management and approach of the lesions based on the TIME concept.

KEYWORDS: toxicodermia, fixed drug eruption, leg ulcers, acetaminophen.

INTRODUCCIÓN

El exantema fijo medicamentoso (EFM) es una reacción alérgica a medicamentos (RAM) caracterizada por la aparición de lesiones cutáneas provocadas por el efecto nocivo de diversas sustancias, generalmente medicamentos^(1,2).

Las toxicodermias son un grupo de las RAM que se manifiestan por vía cutánea o mucosa originando una variedad de síndromes y representan la forma más frecuente y de mayor diversidad morfológica⁽³⁾. En los estudios de reacciones adversas relacionadas con el consumo de medicamentos, entre un 3,1% y el 6,2% requiere ingreso hospitalario⁽⁴⁾. Las consultas médicas en atención primaria relacionadas con efectos adversos a fármacos son aproximadamente el 5%, y de estas, el 0,3% presenta algún tipo de reacción cutánea⁽¹⁾. En el año 2003, Gurwitz

y col. presentaron los resultados sobre intoxicaciones medicamentosas con 30397 pacientes mayores de 65 años, en el que se identificaron 1523 efectos adversos, de los que 421 (27%) se consideraron evitables, con una tasa global de reacciones asociadas a medicamentos de 50,1 por 1000 habitantes en EE. UU.⁽⁵⁾.

Desde el punto de vista patogénico, las toxicodermias se pueden producir a través de mecanismos inmunológicos y no inmunológicos, que se relaciona con la teratogenicidad, las interacciones o la sobredosificación de un determinado fármaco, entre otros factores⁽⁶⁾. El mecanismo patogénico del EFM no se conoce con exactitud, pero se relaciona con factores genéticos e inmunitarios en su fisiopatología⁽⁶⁾. Parece que el desarrollo de la biología molecular puede ayudar a desplegar su patogenia exacta, aunque todavía se desconoce la causa de la aparición recurrente en las mismas zonas^(7,8,9,10). Los fármacos implicados varían según

cada autor, país y década. La enorme diversidad observada se debe a que la incidencia de casos de EFM inducidos por un fármaco determinado depende de la frecuencia con la que se emplee en una población o país concreto.

El EFM se ha asociado a un amplio número de fármacos, los más frecuentemente implicados se encuentran recogidos en la tabla 1^(11,12,13). Aunque generalmente un único fármaco es el desencadenante del EFM, existen casos de hipersensibilidad cruzada por la asociación de dos fármacos.

La forma clínica de presentación más típica del EFM es en forma de una mácula solitaria, redonda u oval, edematosa, de color rojizo o violáceo, bien delimitada y de un tamaño que puede variar desde unos pocos milímetros hasta los 10-20 cm, y que aparece minutos o pocas horas después de la exposición al fármaco o sustancia desencadenante. Ocasionalmente, esta lesión puede evolucionar a lesiones ampollas, debido a la apoptosis queratinocítica, la cual favorece la denudación epitelial, causando erosiones secundarias muy dolorosas. Puede afectar a cualquier zona de la piel o de las mucosas. En el hombre es más frecuente su localización en el área genital, perianal, cara y mucosa labial. En las mujeres es más frecuente en las extremidades superiores e inferiores, cara y mucosa labial^(11,12). Hay que tener en cuenta que algunos fármacos se asocian con mayor frecuencia a determinadas localizaciones (tabla 2).

Tras la retirada del fármaco, las lesiones desaparecen en un par de semanas, dejando una hiperpigmentación residual marrón oscura o violeta, que puede persistir durante meses o años, aunque la hiperpigmentación mantenida no siempre se produce⁽¹⁴⁾. La reexposición al fármaco o la administración mantenida en el tiempo puede producir que reaparezcan las lesiones, aumentado de tamaño o apareciendo nuevas áreas afectadas^(1,11,15,16,17).

El diagnóstico de EFM es fundamentalmente clínico, basado en la morfología y distribución de las lesiones cutáneas, en los antecedentes de aparición de lesiones cutáneas tras la administración de un fármaco y la resolución de las mismas al retirarlo. Es imprescindible realizar una anamnesis exhaustiva^(7,8,10,14).

Las pruebas complementarias que contribuyen a confirmar el diagnóstico del EFM son: pruebas de provocación oral, pruebas de contacto y el estudio histológico o biopsia cutánea. Las pruebas de provocación son las más fiables, no están exentas de riesgo y existe contraindicación en pacientes que hayan sufrido reacciones medicamentosas graves, como la necrólisis epidérmica tóxica (NET) y/o la anafilaxia⁽⁷⁾. A pesar de que la provocación tópica es más segura que la provocación oral⁽⁸⁾, en ambos casos se debe tener en cuenta que la aparición de las lesiones puede retrasarse varios días tras el contacto con el fármaco, y el contacto no siempre produce lesiones⁽¹⁴⁾. Cabe destacar la importancia de aplicar el fármaco tópico en zonas con lesiones previas para obtener una mayor fiabilidad⁽⁸⁾. El estudio histológico o biopsia cutánea es una técnica más agresiva que las anteriores, pero muy contribuyente a la hora de descartar procesos patológicos con clínica similar al EFM, lo que permite confirmar el diagnóstico clínico de sospecha. En el caso del EFM, histológicamente se puede apreciar un infiltrado perivascular e intersticial superficial y profundo, formado por neutrófilos, linfocitos y eosinófilos, además de queratinocitos necróticos en la epidermis⁽⁸⁾.

El EFM es una de las toxicodermias asociadas al consumo de fármacos como el paracetamol, siendo este uno de los fármacos de mayor consumo por la población general, por presentar un amplio margen de seguridad y una elevada biodisponibilidad⁽¹⁸⁾. La evidencia sobre las toxicodermias está fundamentada en estudios observacionales, generalmente de series de casos clínicos, debido a su baja prevalencia y a la dispersión geográfica de estos. Bajo esta premisa y siendo conscientes del bajo impacto para la evidencia clínica, en esta publicación presentamos

Tabla 1. Grupos farmacológicos implicados en el desarrollo de exantema fijo medicamentoso

Antimicrobianos	Fenacetina	Quinina
Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)	Paracetamol	Quinidina
Salicilatos	Metamizol Psicofármacos	Dapsona
Fenilbutazona	Anticonceptivos orales	Productos utilizados como conservantes y excipientes de fármacos y alimentos

Tabla 2. Relación entre la localización del exantema fijo medicamentoso y el tipo de fármaco

Fármaco	Localización
Pirazolonas y sulfonamidas	Labios
Tetraciclinas y pirazolonas	Genitales
Ácido acetilsalicílico Paracetamol Sulfonamidas	Tronco y extremidades

un caso clínico de una paciente con lesiones cutáneas ampollas relacionadas con el consumo de paracetamol. El caso se presenta a partir del tratamiento de las lesiones como elemento de aprendizaje a partir de la observación y un análisis reflexivo.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Se describe el caso de una mujer de 78 años de edad, sin alergias medicamentosas conocidas y con antecedentes patológicos de insuficiencia venosa, hipertensión arterial (HTA), enfermedad renal crónica de grado III, hipercolesterolemia y obesidad. El tratamiento farmacológico habitual es simvastatina 20 mg y enalapril maleato 20 mg; ocasionalmente toma paracetamol 1 g para control del dolor.

Desde junio de 2006, la paciente fue visitada en varias ocasiones en un centro de atención primaria por presentar una lesión cutánea localizada en maléolo externo de la extremidad inferior derecha (EID), edemas bima-leolares con signos de fovea negativos e insuficiencia venosa crónica (IVC) grado C-6 según la clasificación CEAP (Clínica – Etiología – Anatomía – Fisiopatología). Se orientó como úlcera venosa y se indicó tratamiento local con nitrofurazona pomada y vendaje de contención (tipo crepé). Las lesiones epitelizaron en una semana. Ante las recidivas de las lesiones en la misma localización, fue derivada al servicio de cirugía vascular, donde se confirmó el diagnóstico de úlcera de etiología venosa y se decidió mantener el tratamiento local e introducir troxerutina.

En junio de 2014 acudió a la consulta de enfermería por la aparición de flictenas de 1-4 cm de diámetro en zona perimaleolar externa de la EID. En la exploración se observó una lesión caracterizada por un lecho hiperémico, húmedo, de color rosado a rojo pálido, un exudado moderado de aspecto serohemático, de bordes bien delimitados y una zona perilesional eritematosa, no indurada (figs. 1 y 2) y edema sin fovea. Tras la exploración física no se objetivaron alteraciones significativas. Se aplicó tratamiento local, con el que se consiguió la curación de las

lesiones en un periodo que osciló entre los 7 y los 10 días (fig. 3). Durante el periodo de junio a diciembre de 2014 aumenta la recurrencia de las lesiones asociadas a la presencia de prurito intenso en la zona, dolor intenso de predominio nocturno y la aparición espontánea de flictenas (fig. 4) con contenido seroso en la zona perimaleolar.

Debido a la recurrencia de las lesiones, se decide realizar cultivo del exudado para descartar un proceso infeccioso. Los resultados del cultivo microbiológico indican la presencia de colonias de *Staphylococcus aureus* y el antibiograma indica sensibilidad al ciprofloxacino, por lo que se instaura antibioterapia durante 10 días, sin apreciar cambios en la evolución de las lesiones y manteniendo el carácter recurrente de las mismas.

➤ RESOLUCIÓN DEL CASO Y ABORDAJE LOCAL

Teniendo en cuenta las características y la evolución de las lesiones se sospecha una posible reacción cutánea medicamentosa. Se realiza un diagnóstico diferencial entre toxicodermias medicamentosas basado en la morfología, localización y evolución de las lesiones. Al aparecer como una lesión única y recidivante, se descarta un penfigoide ampolloso y un síndrome de Stevens-Johnson. Al presentarse como una lesión redondeada, se descarta el diagnóstico de eritema multiforme por su forma clínica como diana papular.

Ante la sospecha de un EFM se interroga a la paciente y se evidencia una relación cronológica entre la toma de paracetamol y la aparición de las lesiones. Por ello, se decide suspender el fármaco e iniciar tratamiento con un corticoide tópico cada 24 horas. Tras la epitelización de las

lesiones persiste una mácula residual hiperpigmentada que desapareció de forma progresiva en el periodo de 30 días.

Teniendo en cuenta las características de las lesiones, la secuencia temporal de la aparición de estas tras la administración de paracetamol y la posterior mejoría clínica tras la retirada del fármaco, la paciente fue diagnosticada de EFM por paracetamol.

➤ PLAN TERAPÉUTICO

Suspensión del consumo de paracetamol.

➤ TRATAMIENTO LOCAL

Basado en el concepto de preparación del lecho de la herida (TIME)⁽¹⁹⁾:

T. Eliminación del tejido no viable

- Desbridamiento de las flictenas y retirada de restos de tejido no viable.
- Limpieza de la lesión con solución salina.

I. Manejo de la inflamación, infección

- Aplicación de malla lípido-coloide compuesta por un tejido de poliéster impregnado con partículas hidrocoloideas (carboximetilcelulosa) y petrolatos, con el objetivo de aplicar los principios de la cura en ambiente húmedo de las lesiones, fomentando y acelerando el proceso de cicatrización⁽²⁰⁾.
- Aplicación de betametasona tópica en la zona perilesional con la finalidad de tratar la sintomatología asociada, como el prurito y el escozor secundario a la dermatitis.



Figura 1. Lesión ampollosa.



Figura 2. Lecho de la lesión después de la retirada de la flictena.



Figura 3. Lesión epitelizada.



Figura 4. Aparición de nuevas lesiones a los 2 días de ingesta de paracetamol.

M. Manejo del exudado

- Colocación de gasas estériles como apósito secundario para absorción del exudado.
- Aplicación de vendaje elástico compresivo para favorecer el retorno venoso y control del edema⁽²¹⁾.

E. Estimulación de la epitelización

- Aplicación de ácidos grasos hiperoxigenados con soluciones hidratantes, como protección del tejido epitelial neoformado^(22,23).

DISCUSIÓN

El EFM es una reacción frecuente relacionada con el consumo de fármacos^(1,7,10,24,25).

El diagnóstico del EFM supone un gran desafío; es fundamentalmente clínico, basado en la forma de las lesiones y en la resolución de estas una vez retirado el fármaco causal. Para ello, es importante realizar una buena

anamnesis, un correcto análisis de la historia farmacológica y una valoración precisa de las lesiones (forma, localización, sintomatología...)^(7,8,10,14).

Tras la valoración de las lesiones, es importante realizar un diagnóstico diferencial con otras patologías que asemejen su clínica con las lesiones presentes⁽¹³⁾.

La bibliografía refleja que en caso de presentarse lesión única, se debe plantear el diagnóstico diferencial entre el loxocelismo (picadura de la araña *Loxosceles*) y la celulitis pospicadura o reacción exagerada a picadura de insecto, entre otros. En caso de que las lesiones sean múltiples se denominaría EFM generalizado y se debería realizar el diagnóstico diferencial con el eritema multiforme y el penfigoide ampolloso. Si además existiera una marcada afectación mucosa, habría que descartar el síndrome de Stevens Johnson (SSJ). En los EFM con afectación genital, el diagnóstico diferencial se establece en ocasiones entre el herpes genital, la balanitis candidiásica y el exantema polimorfo genital. Las lesiones periungueales son diagnosticadas muy frecuentemente de paroniquia⁽¹³⁾ (tabla 3).

En el caso descrito, se realizó una anamnesis, un análisis de la historia farmacológica y una valoración de las lesiones. Tras el tipo y número de lesiones, nos planteamos un diagnóstico diferencial con EFM y penfigoi-

Tabla 3. Lesiones que cursan con lesiones ampollasas

	Exantema fijo medicamentoso	Eritema múltiple	Síndrome de Stevens-Johnson	Loxocelismo	Penfigoide ampolloso
Etiología	Mayormente medicamentosa, en ocasiones por excipientes de fármacos o colorantes alimentarios	Infecciones virales (sobre todo herpes simple)	Sobre todo fármacos, <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , infecciones virales	Picadura de araña <i>Loxosceles</i>	Enfermedad autoinmune
Morfología de las lesiones	Placas violáceas, edematosas, ovals, bien delimitadas, cuyo tamaño puede variar desde los pocos milímetros hasta los 10-20 cm. Estas lesiones pueden evolucionar a lesiones ampollasas, causando erosiones secundarias muy dolorosas	"Dianas" típicas, atípicas papulares, vesículas y/o ampollas	Lesiones cutáneas eritematovioláceas diseminadas que afectan al menos al 10% de la superficie corporal. Si afecta a más del 30% estaríamos hablando de una necrólisis epidérmica tóxica	Lesiones ampollasas que pueden evolucionar a necrosis	Lesiones urticariformes o eccematosas muy pruriginosas sobre las que pueden aparecer al cabo de un tiempo variable ampollasas tensas
Topografía	Hay factores diferenciales en relación al sexo de los pacientes y el fármaco desencadenante	Predominio acral (cara y parte distal de extremidades)	Predominio troncal (tronco), parte proximal de extremidades y mucosas	Predominio acral (cara y parte distal de extremidades)	Especialmente en tronco y en la superficie flexora de las extremidades; es infrecuente que se afecte la cabeza y el cuello
Afección	No afectación sistémica	Leve o ausente. Escasa repercusión visceral	Generalizada y extensa, con afectación en mucosas de carácter grave	Cutánea exclusivamente y cutánea visceral con riesgo de afectación sistémica	No afectación sistémica
Diagnóstico	Prácticamente clínico, aunque existen pruebas de provocación oral, tópica y la biopsia cutánea	Clínica y biopsia	Clínica y biopsia	No existen pruebas diagnósticas por lo que el diagnóstico es totalmente clínico	Clínica, histología e inmunofluorescencia
Histología	Infiltrado perivascular e intersticial superficial y profundo, formado por neutrófilos, linfocitos y eosinófilos. Además de queratinocitos necróticos en la epidermis	Infiltrado linfocitario dérmico, edema y exocitosis de células linfocitarias con daño vacuolar en la unión dermoepidérmica	Necrólisis epidérmica, espongiolisis, edema intracelular, cambios vacuolares en la unión dermoepidérmica, edema y extravasación de eritrocitos	No es conocida	Ampolla subepidérmica con infiltrado inflamatorio perivascular superficial mixto con abundantes eosinófilos
Evolución	Recidivante	Recidivante	Generalmente un solo episodio	Generalmente un solo episodio	Generalmente un solo episodio, aunque existen casos excepcionales de casos recurrentes
Pronóstico	Escasa o nula mortalidad y secuelas	Escasa o nula mortalidad y secuelas	Mortalidad del 5% de los casos	Escasa mortalidad en la variedad cutánea y más grave la variedad cutánea visceral	Mortalidad del 6% al 40%

de ampolloso. Basándonos en el tipo y la localización de las lesiones, la anamnesis, la historia farmacológica y tras realizar una exhaustiva revisión bibliográfica, etiquetamos el proceso con el diagnóstico de EFM de tipo ampolloso. Al analizar la historia farmacológica y basándonos en la bibliografía existente, marcamos como fármaco causal el paracetamol, lo cual corroboramos con la supresión del fármaco y la no recidiva de las lesiones.

No se realizó ninguna prueba complementaria que ayudase en el diagnóstico, aunque existen diferentes pruebas como:

- Prueba de provocación oral.
- Prueba de provocación tópica.
- Estudio histológico o biopsia.

Como tratamiento, es esencial la retirada inmediata del probable fármaco causal. No obstante, puede requerirse un tratamiento sintomático de las lesiones, siendo útil el uso de corticoides tópicos potentes^(1,10). En este caso se usaron ambas estrategias que fueron efectivas ■

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés durante la elaboración del presente trabajo.

Agradecimientos

Agradecer la ayuda al Servicio de Dermatología del Hospital de Terrassa, en especial a la Dra. María Antonia Pol.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bel Pla S, García Fernández D, García-Patos Briones V. Toxicodermias: etiología, patogenia y patrones clínicos (I). *Jano*. 2001;61:35-41.
2. Muñoz Estrada VF, Valenzuela Paz GA, Rochín Tolos M. Estudio de 372 casos de exantema fijo medicamentoso. *Piel*. 2011;26(5):213-20.
3. Ramírez Boscá A, Navarro Belmonte R, Molina Gil C. Toxicodermias. Erupciones cutáneas por fármacos. *Pediatr Integral*. 2004;8:243-4.
4. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998;279(15):1200-05.
5. Gurwitz JH, Field TR, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *Jama*. 2003;289(9):1107-16.
6. Aguilar Escobar J, Calvi Fernández R. Toxicodermias. Erupciones cutáneas por fármacos. *Gac Med Bol*. 2008;31(1).
7. De la Cueva Davao E, Balbín Carrero C, Mauleón Fernández M, Valdivieso Ramos E, Chavarría Mur JM, Herranz Hermosa JM. Exantema fijo medicamentoso. *Acta Pediatr Esp*. 2009;67(4):171-72.
8. Llamas Velasco M. Farmacodermias. *Medicine*. 2010;10(47):3123-30.
9. Hyun Jong L, Hei Sung K, Young Min P, Hyung Ok K, Jun Young L. Fixed drug eruption due to Allopurinol: positive oral provocation. *Amm Dermatol*. 2011;23(3):402-3.
10. Balkrishna Malkamekar S, Naveen L. Fixed drug eruption due to clarithromycin. *J Res Pharm Pract*. 2013;2(4):169-71.
11. Meseguer Yebra C, Román Curto C, Unamuno Pérez P. Toxicodermias inducidas por fármacos. *Future Med Chem*. 2008;15(9):563-72.
12. Lázaro Ochaíta P, Avilés Izquierdo JA. Exantema fijo medicamentoso. *Jano*. 2004;67(1533):66-70.
13. Brahimi N, Routier E, Raison-Peyron N. A three years analysis of fixed drug eruptions in hospital settings in France. *Eur J Dermatol*. 2010;20:461-64.
14. De la Torre C, Suh Oh HJ. Advances in the diagnosis of drug eruptions. *Actas Dermosifiliogr*. 2013;104(9):782-8.
15. Agustí Mejías A, Mejías Boils A, Meseguer F, Alegre de Miquel V. Exantema fijo medicamentoso: claves diagnósticas. *Semerger*. 2011;37(4):215-18.
16. Fernández Redondo V, Rosón López E, Gómez Centeno P. Toxicodermias: etiopatogenia, clínica y tratamiento. *Medicine (Madrid)*. 1994;7:6367-73.
17. Valverde Garrido R, González Guerra E, de Argila Fernández Durán D, Rodríguez Peralto JL. Reacciones cutáneas adversas a medicamentos. En: Guerra Tapia A, ed. *Manual y atlas de las enfermedades genitales del varón*. Barcelona: Glosa; 2008. p. 202-15.
18. Ruiz Maldonado R. Dermatitis por apoptosis de queratinocitos. *Dermatol Pediatr Lot*. 2006;4(2):93-9.
19. Acetaminophen Advisory Committee. Briefing Materials For Drug Safety And Risk Management Anesthetic And Life Support And Nonprescription Drugs Advisory Committee Meeting [Internet]. McNeil Consumer Healthcare (June 29-30, 2009). 249p. [Consultado el 12 de marzo de 2016]. Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/drugsafetyandriskmanagementadvisorycommittee/ucm168778.pdf>
20. European Wound Management Association (EWMA). Position Document: Wound Bed Preparation in Practice. London: MEP Ltd, 2004.
21. Rueda López J, Muñoz Bueno AM, Arboix Perejano, Gago Fornells M, García González RF, Segovia Gómez T, et al. Tecnología lipídocoloidal en lesiones de etiología venosa. *Rev ROL Enf*. 2004;28(2):86-90.
22. Conferencia nacional de consenso sobre úlceras de la extremidad inferior. Documento Nacional de Consenso CONUEI. Barcelona: Edika Med. 2009.
23. Torra i Bou JE, Segovia Gómez T, Verdú Soriano J, Nolasco Bonmati A, Rueda López J, Arboix i Perejano M. The effectiveness of a hyperoxygenated fatty acid compound in preventing pressure ulcers. *J Wound Care*. 2005;14(3):117-21.
24. Martínez Cuerdo F, Pareras Galofré E. La efectividad de los ácidos grasos hiperoxigenados en el cuidado de la piel perilesional, la prevención de las úlceras por presión, vasculares y de pie diabético. *Gerokomos* [revista en Internet]. 2009 Mar [citado 2014 Dic 08]; 20(1):41-46. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-928X2009000100006&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4321/S1134-928X2009000100006>
25. Farquharson R, Coulson H. Drug eruptions. *Medicine*. 2013;41(6):360-64.
26. Nino M, Francia MG, Costa C, Scalvenzi M. Bullous Fixed Drug Eruption Induced by Paracetamol: Report of a Pediatric Case. *Case Rep Dermatol*. 2009;1:56-9.