

EMERGENCIAS DERMATOLÓGICAS

Valdeolivas Casillas N, Panadero del Olmo L, Gómez González del Tánago P, Navarro Ortiz B, Panadero Carlavilla FJ

RESUMEN

Las emergencias dermatológicas constituyen un grupo heterogéneo y poco definido de enfermedades con manifestación dermatológica que ponen en peligro la vida del paciente si no son tratadas adecuadamente y de forma inmediata.

El **Síndrome del Shock tóxico** es una patología poco frecuente producida por toxinas que se caracteriza por fiebre, hipotensión, afectación multiorgánica y erupciones cutáneas. La **eritrodermia** no constituye una entidad clínica per se. Se caracteriza por eritema y descamación que afecta a más del 90% de la superficie corporal. El **angioedema** es producido por un edema localizado en las capas más profundas de la piel y en las mucosas. Puede comprometer la vida del paciente si produce obstrucción de la vía aérea. El **Síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos** (Síndrome de Dress) se debe a una reacción de hipersensibilidad a fármacos caracterizada por lesiones cutáneas, eosinofilia y afectación sistémica. El **síndrome de Stevens Johnson (SSJ)** y la **necrolisis epidérmica tóxica (NET)** son reacciones de hipersensibilidad idiosincrásicas generalmente causadas por fármacos; cursan con despegamiento epidérmico (Nikolski positivo) con afectación de ≥ 2 mucosas, dolor, con lesiones cutáneas de predominio en cara y tórax, respetando palmas y plantas; ambas constituyen la misma enfermedad y se diferencian en la superficie cutánea total afectada (En el SSJ $< 10\%$ y en la NET $> 30\%$).

La **fascitis necrotizante** es una infección profunda de tejidos blandos; de origen polimicrobiano (anaerobios y estreptococos diferentes del grupo A) o Gangrena estreptocócica (producida por *Streptococo pyogenes*, acompañado o no por *Estafilococo aureus*). Afecta principalmente a miembros inferiores y al periné. La cirugía en estos casos no debe retrasarse ya que es diagnóstica y terapéutica. Finalmente, la **púrpura fulminans** es una afección cutánea que cursa inicialmente con petequias que evolucionan hacia necrosis tisular en el contexto de una coagulación intravascular diseminada, que consiste en un consumo de factores de coagulación y plaquetas produciendo microtrombosis vascular y un estado pro-hemorrágico. La causa más frecuente es el shock séptico con fallo multiorgánico producido por bacterias como: *Neisseria meningitidis* (la más frecuente), *Streptococcus pyogenes* (grupo A), y *Streptococcus pneumoniae*.

INTRODUCCIÓN

Las emergencias dermatológicas constituyen un grupo heterogéneo y poco definido de enfermedades con manifestación dermatológica que ponen en peligro la vida del paciente si no son tratadas adecuadamente y de forma inmediata. Entre las principales emergencias dermatológicas podemos incluir: Shock tóxico (Estafilocócico y Estreptocócico), Eritrodermia, Angioedema, Síndrome de Dress (hipersensibilidad a medicamentos), Síndrome de Stevens-Johnson y Necrolisis epidérmica tóxica, Fascitis necrotizante, y Coagulación intravascular diseminada. Es importante destacar que el manejo de estas patologías requiere una rápida identificación y un abordaje multidisciplinar.

SÍNDROME DEL SHOCK TÓXICO

La primera descripción del síndrome de shock tóxico (SST) fue realizada por Todd en 1978 en una serie de niños con infección por *Staphylococcus aureus*. Posteriormente, en 1980, se

empiezan a registrar epidemias asociadas al uso de tampones absorbentes durante la menstruación.

El SST es una patología poco frecuente originada tras una respuesta inflamatoria que da lugar a fiebre, hipotensión, afectación multiorgánica y erupciones cutáneas. Desde las primeras descripciones se ha asociado con muchos tipos de infecciones por estafilococos y estreptococos.

Síndrome del Shock tóxico estafilocócico

Etiología y patogenia

Es una enfermedad producida por toxinas. La que con mayor frecuencia está implicada en la patogenia del SST es la TSST-1, sobre todo en los casos de infección asociada a la menstruación. Se trata de un superantígeno capaz de atravesar la mucosa. En el momento actual, gracias al cambio en la fabricación de los tampones y a la educación sanitaria, el shock tóxico relacionado con la menstruación ha disminuido considerablemente. Actualmente es más frecuente el asociado a heridas postquirúrgicas, sinusitis, osteomielitis, quemaduras...

Manifestaciones clínicas

A nivel clínico se caracteriza por fiebre, odinofagia y dolor muscular, con frecuencia asociado a diarrea y vómitos que comienza de forma aguda.

A nivel cutáneo encontramos una erupción rojiza localizada inicialmente en el tronco con diseminación posterior a las extremidades, pudiendo afectar a las palmas y las plantas. Si el paciente está hipotenso, será más pronunciada en el tronco que en las extremidades. Tras 1 o 2 semanas comienza la fase descamativa.

En todos los casos hay hiperemia conjuntival, inflamación de la faringe y lengua con aspecto de fresa (roja con papilas más pronunciadas) junto a síntomas de disminución de la consciencia.

Diagnóstico

Criterios Principales	Criterios Multisistémicos	Resultados normales (si se obtuvieran)
Fiebre: Temperatura mayor de 38°C	Gastrointestinal: vómitos o diarrea al inicio	Hemocultivo, cultivo del exudado faríngeo o del líquido cefalorraquídeo (el hemocultivo puede ser positivo para <i>Staphylococcus aureus</i>)
Erupción: enrojecimiento difuso	Muscular: mialgia intensa o nivel de creatinín kinasa por encima del doble de la normalidad	Sin aumento en el título de anticuerpos para: fiebre de las Montañas Rocosas, leptospirosis o sarampión
Descamación: 1-2 semanas después, más localizada palmas y plantas	Mucosa: enrojecimiento orofaríngeo, conjuntival o vaginal	
Hipotensión: Presión arterial sistólica menor de 95mmHg, o síncope ortostático	Renal: creatinina por encima del doble del valor normal o más de 5 glóbulos blancos por campo de alta resolución en orina en ausencia de infección del tracto urinario	
	Hepático: bilirrubina total, aspartatoaminotransferasa o alaninaaminotransferasa por encima del doble	
	Hematológico: Plaquetas menores a 100.000/mm ³	
	Sistema nervioso central: Desorientación o alteraciones de la consciencia sin	

* *Se deben cumplir los cuatro criterios principales y por lo menos tres del apartado afectación multisistémica.*

Tratamiento

Requiere un tratamiento sintomático en una unidad de cuidados intensivos con cobertura antibiótica para erradicar al *Staphylococcus aureus*. Debido a la alta frecuencia de *Staphylococcus aureus* resistente a metilina se recomienda el uso de vancomicina asociado a clindamicina, ya que inhibe la producción de toxinas. Las penicilinas resistentes a betalactamasas son menos efectivas. Recientemente se han usado inmunoglobulinas intravenosas con el fin de neutralizar a la toxina, con buenos resultados en casos graves y resistentes a otros tratamientos. El empleo de corticoides sistémicos es controvertido, pues la activación de las células del sistema inmunitario mediadas por superantígenos se asocia con resistencia a los mismos.

Pronóstico

La tasa de mortalidad se sitúa en torno a un 5% ya que la mayoría acontecen en adultos jóvenes y sanos. Puede haber recurrencia hasta en un 20% de los casos. Las mujeres con antecedentes de SST deberían de evitar el uso de tampones y de diafragmas porque el riesgo de reinfección puede estar aumentado.

Síndrome del Shock tóxico estreptocócico:

Fue descrito a finales de la década de los 80 como una enfermedad similar al síndrome de shock tóxico estafilocócico causado por estreptococos beta hemolíticos del grupo A (EGA) invasivos. Se han reportado de 1 a 5 casos por 100.000 habitantes.

Etiología y patogenia

Los mecanismos patogénicos no se conocen con exactitud ya que se basan en interacciones complejas entre los mecanismos de defensa del huésped y los factores específicos de virulencia del EGA que son fundamentalmente dos: la proteína M y las exotoxinas. Se han identificado tres tipos (A, B y C), siendo la A y la B las que con mayor frecuencia están implicadas en infecciones graves. Actúan como superantígenos desencadenando la producción masiva de citoquinas inflamatorias que producirán un shock y un fallo multiorgánico. La piel es el origen en el 80% de los casos y no se asocia al uso de tampones. Los pacientes con VIH, cáncer, diabetes, enfermedad pulmonar o cardíaca, los adictos a drogas por vía parenteral y los alcohólicos tienen un riesgo más elevado que el resto de la población.

Manifestaciones clínicas

Se manifiesta como un dolor cutáneo localizado que va progresando a enrojecimiento y tumefacción. Posteriormente aparece la celulitis, la fascitis necrotizante y la miositis con la consecuente invasión de estreptococos al torrente sanguíneo seguidos de hipotensión y fallo multiorgánico. En este caso los hemocultivos son positivos en la mitad de los pacientes, a diferencia de la infección por estafilococos, donde sólo lo son en el 10% de los casos.

Diagnóstico

El diagnóstico es primariamente clínico y microbiológico. Ante un paciente con fiebre, erupción cutánea e hipotensión deben buscarse posibles focos de infección tanto estafilocócica como estreptocócica. Se deben examinar las heridas quirúrgicas incluso en ausencia de signos de infección aparente. Se recomienda el examen vaginal y el lavado con solución fisiológica o povidona yodada.

Tratamiento

Se basa en el desbridamiento quirúrgico, en el soporte hemodinámico y en el tratamiento antibiótico, siendo la clindamicina un fármaco de primera línea. Es fundamental una revisión quirúrgica precoz y agresiva de la zona de sospecha de una infección profunda de tejidos blandos antes de que se desarrollen datos de toxicidad sistémica.

Pronóstico

Presenta una tasa de mortalidad entre 30% y 70% de los casos según las series publicadas, por lo que el diagnóstico y el tratamiento precoz son muy importantes. Factores como la edad, el estado inmunológico del paciente y la presencia de enfermedades crónicas concomitantes pueden ensombrecerlo.

ERITRODERMIA

La eritrodermia, también denominada dermatitis exfoliativa, es el resultado de una inflamación cutánea que afecta a más del 90% de la superficie corporal y se manifiesta como eritema generalizado y descamación variable.

Epidemiología

Es difícil establecer la incidencia de dicha patología, pero diversos estudios prospectivos suelen situarla entre 1 y 75 casos por 100.000 habitantes/ año. Aunque puede aparecer a cualquier edad, es más frecuente en varones entre la 4ª-5ª década de la vida.

Etiología y patogenia

A pesar de no conocerse con exactitud el mecanismo patogénico, se estima que es debido a una interacción anómala entre las citoquinas y las moléculas de adhesión intercelular; lo que conllevaría a un aumento exagerado del recambio celular.

La eritrodermia no constituye "per se" una entidad independiente. En la mayoría de los casos se trata de la generalización de otra patología cutánea subyacente. En base a esto, se puede dividir en cuatro grandes grupos: las secundarias a enfermedades cutáneas preexistentes (siendo lo más habitual la generalización de una psoriasis), las causadas por reacciones adversas a fármacos (fundamentalmente anticonvulsivos), las que acompañan a enfermedades neoplásicas (sobre todo linfomas cutáneos) y las idiopáticas que se sitúan en torno a un 25-30% de las mismas.

La eritrodermia secundaria al uso de fármacos, tanto por vía tópica como sistémica, es cada vez más frecuente. Suele acontecer durante las primeras dos semanas tras el consumo de los mismos. Son muchos los medicamentos que han sido implicados (acetaminofeno, ácido salicílico, alopurinol, captopril, nifedipino, isoniazida, nitrofurantoína, vancomicina, sulfadiazina, isotretinoína, litio, talidomida, zidovudina...) La edad avanzada, la automedicación y el compromiso cutáneo previo son factores que incrementan su riesgo.

Manifestaciones clínicas

Independientemente de cual sea la causa, la presentación clínica es similar en todas ellas. A nivel cutáneo comienza con prurito y placas eritematosas que en días o semanas confluyen hasta ocupar casi la totalidad de la superficie corporal. La piel adquiere un color rojo brillante, se vuelve seca y caliente. Entre el 2º y 6º día tiene lugar la fase descamativa que tanto caracteriza a esta patología. Por lo general las mucosas están respetadas.

Otros síntomas que podemos encontrar son ectropión (eversión del párpado inferior que puede dar lugar a úlceras corneales por sequedad), alopecia, pequeñas adenopatías, alteraciones de las uñas y queratodermia palmo-plantar.

Se considera una emergencia dermatológica por el riesgo de fracaso cutáneo agudo originado tras el extenso daño epidérmico. La piel ejerce un efecto de barrera, por tanto, si es dañada se produce una salida transepidérmica masiva de líquidos acompañados de electrolitos y

proteínas. Si este déficit no es repuesto, tiene lugar una disminución del volumen intravascular, alteraciones hidroelectrolíticas graves e hiperaldosterismo compensatorio que desemboca en la formación de edemas, en insuficiencia renal aguda, en trombosis venosa profunda y en última instancia en fallo renal agudo y shock.



Eritrodermia: eritema y descamación de más del 90% de la superficie corporal (generalización de una psoriasis)

La alteración del centro termorregulador sumado al daño epidérmico, produce una pérdida de calor importante. Las alteraciones metabólicas también son frecuentes en estos pacientes, dando como resultado, estados hiperglucémicos y acidosis metabólica. Otro hallazgo habitual son las alteraciones hemodinámicas que terminan ocasionando una taquicardia refleja compensatoria. En pacientes con enfermedades cardiacas o en ancianos puede desembocar en fallos cardiacos que comprometan la vida. Por ultimo existe una mayor susceptibilidad a las infecciones.

A nivel analítico podemos encontrar hipoalbuminemia, anemia, elevación de la velocidad de sedimentación globular, linfocitosis, eosinofilia e hipofosfatemia.

Diagnóstico

El diagnóstico de la eritrodermia es clínico. Es muy importante la identificación y el tratamiento específico de la enfermedad subyacente, para lo cual, debemos realizar una historia clínica detallada indagando en los antecedentes personales y familiares de patologías cutáneas, así como, identificando la ingesta previa de algún fármaco. En muchos casos, el estudio histológico es el que nos dará la clave para el diagnóstico de la causa desencadenante (psoriasis, linfomas....)

Tratamiento

El tratamiento inicial es similar independientemente de cual sea el origen, pero si conocemos la causa subyacente también deberemos tratarla.

El paciente debe ser hospitalizado y permanecer en una habitación con temperatura cálida y constante. Se deben retirar todos los tratamientos concomitantes que no sean imprescindibles e instaurar medidas de cuidado básico (sueroterapia, dieta hiperproteica con suplementos de ácido fólico, baños emolientes o de antisépticos tipo sulfato de zinc, cobre o permanganato potásico durante los primeros días si hay lesiones exudativas o fisuradas, corticoides tópicos de potencia media para reducir la inflamación cutánea y la vasodilatación y antihistamínicos orales para el control del prurito)

Es necesaria la cobertura antibiótica ante el mínimo signo de infección, ya que son la causa más frecuente de fallecimiento en estos pacientes, sobre todo, por *Staphylococcus aureus*. En casos recalcitrantes se emplean corticoides orales, ciclosporina e incluso metotrexato si se sospecha un linfoma de base.

Pronóstico

En las series de casos más antiguas el índice de mortalidad varía del 20% al 60%; sobre todo, secundario a neumonías, sepsis, neoplasias subyacentes y enfermedad cardíaca. En el momento actual, fruto de los avances en el tratamiento y en el diagnóstico precoz, las cifras son muy inferiores a las previas, llegando incluso al 0% si no se asocia a neoplasias de base. Por tanto, hoy día el pronóstico viene determinado fundamentalmente por la causa subyacente.

ANGIOEDEMA (AE)

Se caracteriza por episodios de inicio súbito de tumefacción cutánea localizada en las capas más profundas de la piel o de las mucosas. Suele afectar a las áreas más laxas como los párpados, los labios, los genitales así como a la lengua y las extremidades. A diferencia de otros edemas, no suele ser simétrico ni persistente. Puede constituir una emergencia dermatológica si afecta a la vía respiratoria superior produciendo un edema faringo - laríngeo comprometiendo la vida del paciente por obstrucción de la vía aérea.

Etiología y patogenia

Es el resultado de un rápido incremento de la permeabilidad de los capilares y vénulas subcutáneos o submucosos con la consiguiente extravasación plasmática. En función del mediador químico responsable diferenciamos dos grandes grupos de angioedema (AE): el bradikinérgico, y el no bradikinérgico (mediado por liberación de histamina o por leucotrienos) que se acompaña de urticaria y de manifestaciones alérgicas (rinitis, broncoespasmo) en el 80% de los casos. El bradikinérgico puede producir afectación de las vía respiratoria superior (50% de los casos) y gastrointestinal sin acompañarse de lesiones urticariales.

Podemos diferenciar diversos tipos de angioedema, para lo cual, es fundamental la determinación y el estudio de los valores del complemento (C1 inhibidor, C4, C1q así como la actividad funcional del C1 inhibidor)

Grupo	Tipo	Mecanismo	Patología asociada
Inducido por Bradicinina	<i>Hereditario</i>		
	– Tipo 1	Déficit cuantitativo de C1 INH Déficit cualitativo de C1INH	– Traumatismos – Infecciones – Estrógenos – Alcohol, Estrés – Fármacos (IECAS, ARAII)
	– Tipo 2		
	– Tipo 3	Con FXII mutación(calicreína)	
	<i>Adquirido</i>		– Estrógenos
	<i>Fármacos inhibidores de las enzimas que degradan la bradisinina</i>	Déficit del C1 INH por exceso de su consumo (tipo 1) o por aumento de su destrucción (tipo 2)	– Enf. Linfoproliferativas – Enf. Autoinmunes – Vasculitis – Infecciones – Tumores – Transfusiones – Enfermedad del suero
	<i>Idiopático</i>		– Inhibidores de dipeptidilpeptidasa – IECAS – ARAII
		Idiopático	–Idiopático

No inducido por
bradicinina

Histaminérgico

Alérgico

Mediado por anticuerpos IgE
unidos al mastocito

- Fármacos
- Alimentos
- Picaduras
- Látex
- Factores ambientales

No alérgico

Idiopático

No mediado por anticuerpos
IgE

- Agentes físicos (frío,
calor..)
- Anestésicos
- Contrastes radiológicos
- Antibióticos
- Opiáceos

Pseudoalérgico

Leucotrienos

Idiopático
Autoanticuerpos (40%)

– Idiopático

- AINES
- AAS

Inhibición de prostaglandinas
producen aumento de
leucotrienos

*C1 INH: inhibidor de la esterasa C1; IECAS: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Manifestaciones clínicas

Se caracteriza por la aparición aguda y episódica de edema en la piel o en las mucosas. A diferencia de la urticaria, cuya característica clínica principal es el prurito, el AE produce más sensación de tirantez, quemazón e incluso dolor. La resolución es más lenta, pudiendo precisar varios días hasta desaparecer completamente.

Si afecta a la mucosa digestiva puede acompañarse de dolor y simular otros procesos abdominales agudos como la apendicitis, náuseas, vómitos o diarreas. Si el edema afecta a las vías respiratorias altas producirá disnea, disfonía y disfagia.



Angioedema: edema localizado en los labios tras la toma de IECAS.

Diagnóstico

El diagnóstico de AE se basa en una correcta historia clínica y en el reconocimiento de sus síntomas y signos. Para poder filiar el tipo nos basaremos en determinaciones analíticas y en la valoración de la respuesta al tratamiento.

Tratamiento

Independientemente del tipo de AE el manejo clínico del episodio agudo debe estar enfocado al control del edema y de la sintomatología.

Es importante identificar la causa desencadenante y evitarla. Si sospechamos un AE no bradicinérgico se pautarán antihistamínicos y corticoides orales. Si hay signos de afectación de la vía respiratoria será preciso utilizar adrenalina intramuscular o inhalada.

Si el AE es mediado por bradisinina, no responde a los tratamientos comentados previamente, por lo que precisará un antagonista del receptor tipo 2 de la bradisinina por vía subcutánea o antifibrinolíticos a dosis altas. En los casos de déficit de C1 inhibidor se puede usar un concentrado de C1 inhibidor por vía endovenosa o plasma fresco. Para prevenir nuevos episodios son útiles los andrógenos atenuados (danazol, estanozolol) en los AE hereditarios y los antifibrinolíticos en los AE adquiridos, así como, en los niños y en las embarazadas con AE hereditario.

Se aconseja evitar la toma de estrógenos e IECAS y valorar el riesgo/ beneficio para instaurar un tratamiento con ARAII.

SÍNDROME DE HIPERSENSIBILIDAD A MEDICAMENTOS CON EOSINOFILIA Y SÍNTOMAS SISTÉMICOS (SÍNDROME DE DRESS)

Los primeros casos registrados datan de 1930 en pacientes en tratamiento con fármacos anticonvulsivos. En 1950 Chaiken et al reportan el caso de un paciente en tratamiento con fenitoína que presenta fiebre, hepatitis y dermatitis exfoliativa al que denominan cuadro de "hipersensibilidad a fenitoína" Si revisamos la literatura encontraremos que se ha relacionado con diversos fármacos y ha sido denominado con multitud de términos. Finalmente es Bocquet et al, quien en 1996, acuña el término de DRESS (acrónimo de *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*).



Síndrome de DRESS: pápulas y placas confluentes de predominio en tronco secundarias a la toma de sulfasalazina.

Epidemiología

La incidencia estimada varía entre 1 de cada 1000 a 1 de cada 10.000 pacientes que toman medicamentos. Constituye la primera causa de hospitalización por complicaciones dermatológicas en pacientes tratados con antiepilépticos.

Etiología y patogenia

Se debe a una reacción de hipersensibilidad a fármacos o a sus metabolitos activos. La lista de medicamentos implicados es muy numerosa, pero la carbamazepina es el más frecuentemente relacionado.

Por otra parte, se considera que la inmunosupresión puede predisponer a su desarrollo, lo cual, favorece la reactivación o la primoinfección de ciertos virus como el herpes humano tipo 6. Se ha propuesto la existencia de mecanismos inmunológicos de reactividad cruzada entre virus y fármacos que facilitarían la génesis del proceso.

Respecto a la patogenia continua siendo desconocida, pero multitud de mecanismos de acción han sido formulados. Se ha especulado que mutaciones en los genes que codifican enzimas que se encargan de la detoxificación, como la epóxido-hidrolasa, favorecerían la acumulación de metabolitos reactivos que terminarían provocando alteraciones en la respuesta inmunológica, reactivación de virus y alteraciones en la proteínas celulares. Por otra parte la dosis del fármaco, la predisposición genética, y ciertos agentes que inducen modificaciones en la vía de citocromo P450 también han sido implicados.

Manifestaciones clínicas

Suele manifestarse entre la 2ª y 6ª semana tras la primera exposición al fármaco. Aunque es muy variada la mayoría de los pacientes presentan fiebre (mayor de 39°C que cursa en picos y precede a las lesiones cutáneas), exantema cutáneo (localizado fundamentalmente en la región facial, parte superior del tronco y extremidades que puede evolucionar a una descamación generalizada y suele ir adquiriendo una coloración violácea), afectación hepática con elevación de las transaminasas y anomalías hematológicas (como eosinofilia) junto a malestar general y adenopatías que puede afectar a varios territorios corporales. También podemos encontrar afectación renal, pulmonar, cardíaca y neurológica, siendo está menos frecuente. Un 30% suele presentar edema periorbitario y facial. Por último, en la mitad de los casos existe afectación de una mucosa, sobre todo, la oral.

Diagnóstico

No existe ninguna prueba definitiva que permita identificarlo, por lo que han sido establecidos una serie de criterios que ayudan al diagnóstico del síndrome de DRESS.

Criterios diagnósticos del síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos.

Erupción cutánea.

Adenopatías mayores o iguales de 2 cm de diámetro o hepatitis (elevación 2 veces el límite normal de las transaminasas) o nefritis intersticial o neumonitis intersticial o miocarditis.

Anomalías hematológicas: eosinofilia mayor o igual a $1,5 \times 10^9/L$ o presencia de linfocitos atípicos.

** Se confirma por la presencia de los tres criterios.*

Tratamiento

Lo más importante es el diagnóstico precoz y la suspensión inmediata del fármaco. En el caso de pacientes polimedcados la identificación del mismo puede ser muy complicada, por tanto, deberemos seleccionar el que con mayor probabilidad esté implicado y suspenderlo; así como, todos aquellos medicamentos que no sean estrictamente necesarios. No se recomienda el tratamiento empírico con antibióticos o antiinflamatorios durante la fase aguda, pues puede exacerbar la sintomatología por mecanismos de reactividad cruzada.

A nivel sistémico, la mayoría de los autores recomiendan instaurar un tratamiento con prednisona 1mg/kg/día ; y a nivel cutáneo la aplicación de corticoides tópicos para mejorar la sintomatología. En casos de falta de respuesta y mala evolución, se han propuestos diversos tratamientos: inmunoglobulinas intravenosas e inmunosupresores (ciclofosfamida, ciclosporina, micofenolatomofetilo, rituximab)

Pronóstico

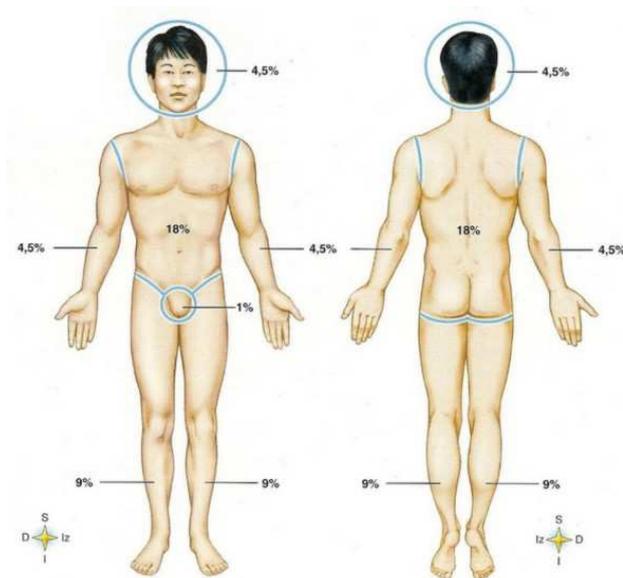
La mayoría de los pacientes mejoran rápidamente tras suspender el medicamento. Como secuela dermatológica puede persistir una dermatitis exfoliativa crónica o pigmentación residual postinflamatoria.

Como factores de mal pronóstico han sido identificados: recuento de eosinófilos superior a 6000/uL, trombocitopenia, pancitopenia, insuficiencia renal crónica previa, afectación multiorgánica, pacientes pruripatológicos y ancianos. Se estima una mortalidad del 10%, la mayoría de las veces, secundaria a necrosis hepática.

SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON Y NECROLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA

Constituyen reacciones inmunológicas idiosincrásicas la mayoría desencadenadas por fármacos. Actualmente se considera que el Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la Necrolisis epidérmica tóxica (NET) son dos polos de la misma enfermedad, con afectación de mucosas en ambos, que se diferencian en la severidad y el porcentaje de superficie corporal afectado: (aunque esta afirmación no está universalmente aceptada)

- **SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON (SSJ):** Condiciona una menor gravedad por afectar a menos del 10% de la superficie corporal. Se caracteriza por pródromos con malestar general, fiebre y rápida aparición de placas y máculas eritematosas o purpúricas.
- **NECROLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA (NET) o Síndrome de Lyell:** Afecta a más del 30% de la superficie corporal. También comienza con síntomas generales, y cursa con fiebre más alta que el SSJ (>39°C).
- **SÍNDROME DE SOLAPAMIENTO:** Descrito en pacientes con afectación entre 10 y 30%, con diferentes grados de gravedad.



Esquema: Estimación del % de superficie corporal según el área afectada.

Epidemiología

La estimación de la incidencia ha sido muy variada, debido a las distinciones imprecisas entre las diferentes entidades y los casos de solapamiento entre ambas. Entre las tres constituyen de 2 a 7 casos por millón de personas al año, suele aumentar en los meses de primavera. El SSJ es el más frecuente, y la NET se estima como mucho en 1 caso de cada 3 (de SSJ). Afecta más a mujeres, que constituyen aproximadamente el 60% de los casos.

Los factores de riesgo incluyen: Infección por VIH y predisposición genética (Algunos tipos de HLA, Polimorfismos del receptor de IL-4, y la baja actividad de la N-acetiltransferasa hepática ("acetiladores lentos") porque necesitan más tiempo para metabolizar los fármacos que sufren acetilación). Otros factores asociados son: malignidad (no está claro el mecanismo o si es por

mayor exposición a fármacos), infecciones virales coincidentes, y pacientes con Lupus eritematoso sistémico.

Etiopatogenia

En adultos la causa más frecuente son los fármacos, mucho menos frecuentes son las originadas por infecciones; otras causas raras son: vacunas, enfermedades sistémicas, exposiciones químicas, medicinas de herbolario, y alimentos.

Los fármacos más comúnmente asociados son:

- Antigotosos (Alopurinol)
- Antibióticos (Sulfonamidas > Penicilinas > Cefalosporinas)
- Antipsicóticos y Antiepilépticos (Carbamazepina, Lamotrigina, Fenobarbital)
- Analgésicos y Antiinflamatorios no esteroideos (Tramadol y especialmente Piroxicam)
- Otros: Pantoprazol, Sertralina.

El mecanismo etiopatogénico es completamente desconocido. El pequeño intervalo entre la exposición y el inicio de síntomas sugiere un proceso inmunológico. La consecuencia final es una necrosis extensa de los queratinocitos con afectación de la totalidad de la epidermis.

Manifestaciones clínicas

La exposición al fármaco generalmente se produce entre 1 y 3 semanas antes del inicio de los síntomas, la reexposición al fármaco produce el inicio de los síntomas en tan sólo 48 horas.

Los siguientes signos y síntomas suelen aparecer precozmente en el desarrollo de la enfermedad y deben alertar sobre la posibilidad de SSJ/NET:

- Eritema confluyente
- Edema facial o afectación centro-facial
- Dolor cutáneo
- Púrpura palpable
- Necrosis cutánea
- Ampollas y/o desprendimiento epidérmico
- Erosiones en membranas mucosas y formación de costras.
- Hinchazón de lengua



SSJ: lesiones purpúricas confluentes con morfología en diana atípica secundarias a la toma de carbamazepina.

La afectación cutánea más típica consiste en máculas con centro purpúrico y eritema difuso. El dolor es elevado y desproporcionado para la lesión que se observa (sobre todo en la NET). Las lesiones se distribuyen de forma simétrica empezando por la cara y el tórax y diseminándose por otras áreas, respetando palmas y plantas. El *signo de Nikolski* es positivo (despegamiento de la epidermis al presionar suavemente) produciendo la denudación de grandes zonas del cuerpo. El desprendimiento epidérmico progresa rápidamente en 2-3 días y después se estabiliza. La reepitelización comienza después de 2 ó 3 semanas. La piel que ha permanecido

adherida durante el proceso agudo, probablemente se descamará y las uñas también mudarán.

La afectación de mucosas es característica, generalmente en dos o más zonas, aunque no siempre incluye la mucosa oral. Se forman erosiones y costras muy dolorosas. Las más afectadas son:

- Mucosa conjuntival (es la más frecuente involucrada, las lesiones varían desde simple congestión hasta cicatrización con sinequias entre párpado y conjuntiva)
- Urogenital (uretritis, disuria, retención urinaria, incluso fimosis)
- Respiratoria (produciendo disnea, hipoxia, hipersecreción bronquial...)

Diagnóstico

No hay definidos unos criterios diagnósticos universales. El diagnóstico es fundamentalmente clínico, la principal dificultad es diferenciarlo del Síndrome de escaldadura (más frecuente en la infancia, que sólo afecta a las capas superficiales de la piel). Muy sugestiva la presencia de:

- Antecedente de exposición farmacológica
- Pródromos con inicio súbito de fiebre, malestar general...
- Máculas eritematosas, lesiones en diana y eritema difuso que evolucionan a vesículas y ampollas
- Necrosis y despegamiento de la epidermis (en diferentes grados y estadíos)

La biopsia cutánea aporta datos de ayuda en el diagnóstico diferencial pero por sí sola no es definitiva. La determinación de *Granulosina* en suero (molécula citotóxica presente en el fluido de las ampollas de estos pacientes) está en fase experimental. Niveles elevados se asocian con un diagnóstico precoz (1-2 días antes de la aparición de las lesiones cutáneas), y disminuyen con el progreso de la enfermedad.

Tratamiento

La pérdida de la barrera cutánea produce alteración de la regulación de la temperatura, gran pérdida de líquidos y mayor vulnerabilidad a las infecciones, por lo que el paciente tiene que considerarse como si fuera un gran quemado e ingresar en un aislamiento de cuidados intensivos. El pronóstico es mejor para los pacientes que son trasladados de forma precoz a este tipo de unidades especializadas.

Suspensión precoz del fármaco responsable: Reduce el riesgo de muerte por cada día antes del desarrollo de ampollas y erosiones. La exposición a fármacos de vida media larga se asocia con mayor mortalidad, independientemente de su suspensión temprana.

Tratamiento de soporte: Es el mismo que para grandes quemados. Incluyendo: cuidados de la piel, equilibrio hidroelectrolítico, soporte nutricional, cuidados oftalmológicos, control del dolor, y vigilancia de infecciones:

-*Tratamiento de las lesiones cutáneas*: la extensión afectada debe ser evaluada diariamente o cada pocos días. Algunos centros utilizan el baño salino (limpieza y desbridamiento de todas las lesiones cutáneas con antiséptico tópico) para desprender la epidermis necrótica. En otros centros dejan que la piel descamada permanezca para que actúe como una cobertura biológica. Ambos métodos tienen tasas equivalentes de supervivencia y de reepitelización.

-*Fluidos y nutrición*: Estos pacientes tienen una elevada pérdida de líquidos. La temperatura de la habitación también debe ser mayor para evitar el enfriamiento producido por la pérdida de calor. La nutrición enteral (generalmente por sonda nasogástrica) debe iniciarse de forma precoz.

-*Cuidados oculares*: Se debe realizar la limpieza apropiada de los párpados y aplicar lubricación diaria. Es fundamental la valoración por un oftalmólogo. En algunos casos es necesario el tratamiento tópico con corticoides, la colocación de una membrana amniótica (para cubrir la superficie ocular) y a veces el uso de espaciadores esclerales.

Otros tratamientos:

- *Corticoides sistémicos*: No han sido evaluados con ensayos clínicos y siguen siendo un tratamiento controvertido. Partiendo de que los corticoides aumentan el riesgo de infección y el catabolismo proteico y disminuyen la tasa de reepitelización, su uso en pacientes con afectación cutánea extensa, parece contraindicado.

- *Inmunoglobulina intravenosa*: No se ha podido demostrar una ventaja significativa en la supervivencia de pacientes en tratamiento con inmunoglobulinas, independientemente de la dosis. Además de múltiples efectos adversos: renal, hematológico, y complicaciones trombóticas, que son más probables en pacientes de edad avanzada y con enfermedad renal o cardiovascular previa, o tratamiento con dosis elevadas.

- *Ciclosporina*: Algunas series de casos sugieren un enlentecimiento de la progresión de la enfermedad con el tratamiento con ciclosporina. Se asocia con toxicidad renal, por lo que es necesario monitorizar niveles del fármaco así como la creatinina sérica. Es difícil establecer una conclusión respecto a su beneficio debido al pequeño número de pacientes del que se dispone de datos.

-*Anti-Factor de Necrosis Tumoral (Infliximab, Etanercept)*: En unos pocos pacientes han detenido la progresión de la descamación cutánea y han inducido una reepitelización rápida. Se necesitan más estudios clínicos para determinar sus beneficios.

La TALIDOMIDA, potente inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF- α). Se ha observado que el TNF- α está potencialmente disregulado en la NET, por lo que éste fármaco se propuso como tratamiento etiológico. Se realizó un ensayo clínico aleatorizado, que tuvo que ser detenido por el aumento de mortalidad en el grupo de la talidomida, motivo por el que actualmente está firmemente contraindicado su uso.

-*Plasmaféresis*: (procedimiento mediante el que se separan las células del plasma) Algunas series de casos sugieren beneficio, supuestamente al extraer del organismo la toxina o mediador citotóxico responsable del cuadro. No ha demostrado diferencias en mortalidad, estancia hospitalaria o tiempo de reepitelización.

Pronóstico

La mortalidad es de aproximadamente el 25% (con diferencias entre el SSJ del 10% y la NET de más del 30%). La principales causas de muerte intrahospitalaria en estos pacientes son: Sepsis, Distres respiratorio agudo, y fallo multiorgánico. De todas maneras el riesgo de muerte continúa siendo elevado incluso pasados los 90 días del inicio de los síntomas.

Las principales secuelas a largo plazo están determinadas por la afectación de mucosas:

- *Cutáneas*: Pigmentación irregular, crecimiento anormal de las uñas, alopecia, y cicatrices residuales (sobre todo si la reepitelización se complica con sobreinfección).

- *Oftalmológicas*: Ojo seco, fotofobia, alteraciones visuales, triquiasis (crecimiento de las pestañas hacia la córnea), queratitis, incluso cicatrices corneales que pueden llegar a producir ceguera.

- *Orales*: Molestias bucales, xerostomía (sequedad de boca por disfunción de las glándulas salivares), gingivitis, y enfermedad periodontal.

- *Vulvovaginales y urinarias*: Estenosis y sequedad vaginal, dispareunia (dolor con las relaciones sexuales), retención urinaria.

- *Complicaciones pulmonares*: Bronquitis/Bronquiolitis crónica con alteraciones obstructivas de la vía aérea.

Tabla comparativa de las emergencias dermatológicas que pueden estar relacionadas con fármacos

	DRESS	SSJ/NET	ERITRODERMIA
Comienzo	2-6 semanas	1-3 semanas	1-3 semanas
Duración	Varias semanas	1-3 semanas	Varias semanas
Fiebre	+++	+++	+++
Síntomas mucocutáneos	Edema facial, erupción morbiliforme (lo más	Ampollas, lesiones en diana atípicas, erosiones	Eritema y descamación de más del 90% de la

	típico)		mucocutáneas	superficie corporal
Patrón histológico	Infiltrado perivascular	linfocítico	Necrosis epidérmica	No específico
Adenopatías	+++		-	+
Hepatitis	+++		++	-
Afectación de otros órganos	Nefritis intersticial, neumonitis, miocarditis y tiroiditis		Nefritis tubular y necrosis traqueobronquial	Posible
Neutrófilos				
Eosinófilos				
Linfocitos atípicos	+		-	+
Mortalidad	10%		5-35%	5-15%

FASCITIS NECROTIZANTE

Las infecciones necrotizantes de tejidos blandos se caracterizan principalmente por destrucción tisular fulminante y signos sistémicos de infección.

Epidemiología

Los factores de riesgo para este tipo de infecciones son: Diabetes mellitus (el más importante), enfermedad vascular periférica, consumo de drogas, obesidad, inmunodepresión, cirugía reciente, y heridas traumáticas (laceración o quemadura). En los pacientes diabéticos la infección se produce típicamente en los miembros inferiores aunque también tienen predisposición por cabeza, cuello y región perineal.

Etiopatogenia

Se diferencian 2 tipos de infección:

- Tipo I: Polimicrobiana (anaerobios y anaerobios facultativos), los más frecuentes: Bacteroides, Clostridium, Peptostreptococo, Enterobacterias (E. coli, Enterobacter, Klebsiella...) y Estreptococos (diferentes del grupo A). Un microorganismo aerobio obligado (como Pseudomonas aeruginosa) es rara vez componente de infecciones polimicrobianas.

-Tipo II (también conocida como Gangrena Estreptocócica): Infecciones producidas por Estreptococo del grupo A (Estreptococo pyogenes) y otros estreptococos β -hemolíticos de forma única ó en combinación con otras especies, típicamente Estafilococo aureus.

Las exotoxinas pirogénicas producidas (sobre todo por el Estreptococo del grupo A) son reconocidas por los macrófagos comportándose como superantígenos y produciendo rápida proliferación de linfocitos T específicos con gran ampliación de la respuesta inmunológica y producción de factor de necrosis tumoral, Interleuquinas (tipo 1 y 6). Todo ello contribuye a una gran respuesta inflamatoria con shock, destrucción tisular y fallo multiorgánico.

Manifestaciones clínicas

Hay afectación de tejidos profundos con progresiva destrucción de la fascia muscular y la grasa subcutánea adyacente, respetando el tejido muscular (debido a su elevado aporte sanguíneo). Las zonas más frecuentemente afectadas son los miembros inferiores y el periné. Es difícil diferenciar la afectación tisular sin realizar una intervención quirúrgica.

El proceso progresa rápidamente en unos días, comenzando con la aparición de un eritema no definido. *El dolor es desproporcionado si consideramos las escasas alteraciones cutáneas presentes.* La piel cambia de color, desde eritematosa/rojo-púrpura a áreas de azul/grisáceo. En los primeros 3 a 5 días aparecen ampollas y evolución hacia gangrena franca (con necrosis tisular), produciéndose anestesia de la región secundaria a la trombosis de pequeño vaso y destrucción de nervios subcutáneos, este síntoma precede a la necrosis tisular y nos debe de alertar sobre la presencia de una fascitis necrotizante. A veces se produce enfisema subcutáneo (crepitantes al palpar la piel, producidos por gas subcutáneo).

Diagnóstico

El diagnóstico definitivo es quirúrgico, con la visualización de la fascia y del músculo en el quirófano. Para diferenciar de otras entidades se realiza la "Prueba del dedo": Se realiza una incisión profunda hasta la fascia, la falta de sangrado y la eliminación de líquido con aspecto de agua sucia es sugestivo. La prueba se considera positiva cuando al introducir el dedo se puede disecar fácilmente el tejido celular subcutáneo de la fascia subyacente.

La cirugía precoz permite desbridamiento y obtención de muestras para cultivo. Las pruebas de imagen (Radiografía, TAC y Resonancia Magnética) pueden ser de ayuda para la localización del tejido afectado, pero en ningún caso sustituyen la exploración quirúrgica que es diagnóstica y terapéutica.

Tratamiento

Exploración y desbridamiento quirúrgico junto con tratamiento antibiótico de amplio espectro (la administración de antibióticos sin tratamiento quirúrgico, aumenta la mortalidad). Los estudios de imagen NO deben retrasar la cirugía, sobretodo en caso de enfisema subcutáneo ó infección progresiva. El objetivo de la cirugía es eliminar todo el tejido necrótico hasta alcanzar tejido viable sano (sangrante). Se precisa reevaluación quirúrgica en 24h. A veces son necesarios autoinjertos, reconstrucciones cutáneas (colgajos), incluso la amputación para controlar la infección. El tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro necesariamente debe cubrir microorganismos gram positivos, gram negativos, y anaerobios (sobretodo activos frente a Estreptococos del grupo A y Clostridium), por ejemplo: CARBAPENEM (o betalactámico + Inhibidor de betalactamasas) + CLINDAMICINA + VANCOMICINA (agente con actividad anti-Estafilococo meticilin-resistente). En pacientes alérgicos a betalactámicos: aminoglucósido o fluorquinolona + metronidazol. Con el resultado del cultivo se instaura tratamiento específico: si es Estreptococo del Grupo A: PENICILINA + CLINDAMICINA. La duración no está establecida, generalmente se continúa el tratamiento antibiótico hasta que no sean necesarios más desbridamientos quirúrgicos y el paciente esté hemodinámicamente estable.

Otros tratamientos:

- *Inmunoglobulina intravenosa*: Neutraliza anticuerpos anti algunos superantígenos y toxinas de clostridium, aunque no hay evidencia suficiente.

- *Oxígeno hiperbárico*: Se ha probado en varios estudios (ningún ensayo clínico aleatorizado), y parece que define el tejido necrótico facilitando una amputación/desbridamiento más precisos; aunque hay resultados contradictorios.

Pronóstico:

El riesgo de desarrollar un segundo episodio de fascitis necrotizante fulminante es muy bajo, pero más alto que en la población general. La fascitis necrotizante se asocia con una alta mortalidad, entre el 20 y el 30%, según diferentes series.

PÚRPURA FULMINANS (manifestación de la coagulación intravascular diseminada)

Etiopatogenia

Se denomina *Púrpura fulminans* a las lesiones cutáneas consistentes en grandes áreas equimóticas y ampollas hemorrágicas, resultado de la evolución de petequias, púrpura, equimosis y confluencia de las mismas. Producida como consecuencia de la coagulación intravascular diseminada en el contexto de shock séptico con fallo multiorgánico producido principalmente por: Neisseria meningitidis, Streptococcus pyogenes (grupo A), Streptococcus pneumoniae y ocasionalmente Staphylococcus aureus.

La coagulación intravascular diseminada ocurre en situaciones de sepsis, traumatismos múltiples, malignidad, y urgencias obstétricas (embolismo de líquido amniótico, eclampsia...). En estos procesos se activa la cascada de la coagulación y el sistema fibrinolítico produciendo trombosis microvascular y depleción de plaquetas circulantes (es decir coexisten fenómenos

trombóticos con un estado pro-hemorrágico). Se produce fallo multiorgánico con distrés respiratorio, fracaso renal, lesión hepatocelular y hemorragias a diferentes niveles sobretodo en el tracto gastrointestinal.

Manifestaciones clínicas

El principal signo de las vasculitis que afectan a los vasos de la dermis es la púrpura palpable: Manchas eritematosas que evolucionan hacia violáceas que no desaparecen con la vitropresión (presión con cristal, plástico transparente o dígitopresión (con el dedo): las lesiones producidas por vasodilatación palidecen a la vitropresión, mientras que las lesiones producidas por extravasación de células sanguíneas no palidecen)

En las vasculitis sépticas (inflamación y necrosis de vasos sanguíneos producida por invasión directa del vaso por un microorganismo) pueden aparecer lesiones petequiales ($\leq 2\text{mm}$) y purpúricas ($\geq 3\text{mm}$ de diámetro) de diferente morfología (aunque inicialmente puntiformes), que generalmente son poco numerosas y predominan en las zonas distales de los miembros. Estas lesiones también pueden ser vesiculopústulas (pequeñas vesículas con contenido purulento) indicativas de la embolización a la piel de la bacteria responsable del proceso sistémico.

En los casos más graves estas lesiones evolucionan hacia la formación de extensas ampollas hemorrágicas y áreas de piel ulceradas cubiertas de escaras necróticas, producidas generalmente en el contexto de una coagulación intravascular diseminada, que evolucionan hacia gangrena y pueden profundizar, llegando en algunos casos a precisar desbridamiento y/o amputación (de falanges, miembros...).



Púrpura fulminans: púrpura y equimosis secundaria a una coagulación intravascular diseminada.

Púrpura fulminans: púrpura y equimosis secundaria a una



Púrpura fulminans en septicemia por Neumococo

Diagnóstico

El diagnóstico de la coagulación intravascular diseminada se basa en una situación clínica predisponente acompañada de las siguientes alteraciones analíticas: trombocitopenia, disminución de niveles de fibrinógeno, prolongación del tiempo de protrombina, y aumento del dímero D. Estas alteraciones reflejan un aumento del consumo de factores de la coagulación, por lo que se clasifica a la coagulación intravascular diseminada como una coagulopatía de consumo.

Tratamiento

El tratamiento es el específico de la causa desencadenante y de soporte.

La hemorragia provoca la transfusión de plaquetas y plasma (con factores de coagulación), aunque esto rara vez es útil y el consumo de las plaquetas y factores de coagulación puede agravar la trombosis microvascular. La heparina no suele ser eficaz para retrasar la microtrombosis vascular y puede agravar las hemorragias.

El tratamiento quirúrgico de las zonas necrosadas debe retrasarse varias semanas hasta su delimitación con las zonas sanas (puede haber áreas que en un principio parecen afectadas pero finalmente la región con necrosis completa suele ser menor).

Pronóstico

La coagulación intravascular diseminada tiene un índice de mortalidad de más del 80%.

Principalmente depende de la causa directa.

BIBLIOGRAFÍA

- **Alfageme Roldan F.** Síndrome de escaldadura estafilocócica. Shock tóxico. En: *Dermatología en urgencias. Guía práctica.* Madrid: Ed. Médica Panamericana; 2012: 105-110.
- **Barlam TF, Kasper DL.** Estudio y tratamiento del paciente febril con infección aguda. En *Harrison Principios de Medicina Interna*, Anthony S. Fauci, Eugene Brownwald, Dennis L. Kasper. 17ª ed. Mexico DF: Mc-Graw Hill Interamericana editores; 2009. p. 764.
- **Bielsa Marsol I.** Vasculitis y paniculitis. En *Dermatología Clínica*, C. Ferrándiz. 2ª edición., 2001. España: Elsevier; p. 193-197.
- **Blasco Bravo AJ, Aguilar Conesa MD, Montero Pérez FJ, Labrador Horrillo M, Martínez Virto A, Andrés Gómez M et al.** Guía de práctica clínica abreviada del manejo de los angioedemas mediados por bradicinina en urgencias. *Monografías Emergencias* 2013; 7: 1-17.
- **Boada García A, Domingo Herranz H, Ribera Pibernat M.** Eritrodermia. *Piel.* 2007; 22: 7-12.
- **Bologna JL, Braverman IM.** Manifestaciones cutáneas de enfermedades internas. En *Harrison Principios de Medicina Interna*, Anthony S. Fauci, Eugene Brownwald, Dennis L. Kasper. 17ª ed. Mexico DF: Mc-Graw Hill Interamericana editores; 2009. p. 334.
- **Camacho García D, Requena Caballero L.** Síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos. En: *Dermatología en urgencias. Guía práctica.* Madrid: Ed. Médica Panamericana; 2012: 343-350.
- **De las Heras Alonso ME.** Urticaria, angioedema y anafilaxia. En: *Dermatología en urgencias. Guía práctica.* Madrid: Ed. Médica Panamericana; 2012: 245-250.
- **Ferrándiz Foraster C.** Dermatitis reactivas. En *Dermatología Clínica*, C. Ferrándiz. 2ª edición., 2001. España: Elsevier; p.185-186.
- **Gaig Jané P.** Urticaria. En: *Manual de alergia cutánea.* Ed. mra, creación y realización editorial; 2011: 13-49.
- **Grant-Kels JM, Bernstein ML, Rothe MJ.** Dermatitis exfoliativa. En: *Fitzpatrick Dermatología en Medicina en General.* 7ª Ed. Buenos Aires: Ed. Médica Panamericana; 2008: 225-232.
- **Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA.** DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 68: 693.e1-e14.
- **Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA.** DRESS syndrome: Part II. Management and therapeutics. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 68: 709.e1-e10.
- **Kaplan AP.** Urticaria y angioedema. En: *Fitzpatrick Dermatología en Medicina en General.* 7ª Ed. Buenos Aires: Ed. Médica Panamericana; 2008: 330-343.
- **Lawrence ML.** Angioedema: etiology, pathophysiology, current and emerging therapies. *The Journal of Emergency Medicine.* 2013; 45: 789-96.
- **Marino P.** Plaquetas en enfermedades graves. En *El libro de la UCI.* 3ª edición. 2008. Wolters Kluwer: Lippincott Williams & Wilkins; p. 645-646.
- **Milton H Nirken, Whitney A High.** Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Clinical manifestations; pathogenesis; and diagnosis. <http://www.uptodate.com/> [acceso Febrero 2014]
- **Ribera Pibernat M.** Bases del diagnóstico dermatológico. En *Dermatología Clínica*, C. Ferrándiz. 2ª edición., 2001. España: Elsevier; p. 17.
- **Shear NH, Knowles SR, Shapiro L.** Reacciones cutáneas a los fármacos. En: *Fitzpatrick Dermatología en Medicina en General.* 7ª Ed. Buenos Aires: Ed. Médica Panamericana; 2008: 355-362.
- **Stevens DL.** Invasive group A streptococcus infections. *Clinical Infectious Disease* 1992; 14: 2.
- **Stevens DL, Baddour LM.** Necrotizing soft tissue infections. <http://www.uptodate.com/> [acceso Febrero 2014]
- **Suarez Fernández R.** Eritrodermias. En: *Dermatología en urgencias. Guía práctica.* Madrid: Ed. Médica Panamericana; 2012: 287-291.
- **Tirado Sánchez A, Ponce Olivera RM.** Eritrodermia secundaria a fármacos. *Dermatología Rev Mex.* 2007; 51: 39-42.
- **Travers JB, Mousdicas N.** Infecciones por grampositivos asociadas a la producción de toxinas. En: *Fitzpatrick Dermatología en Medicina en General.* 7ª Ed. Buenos Aires: Ed. Médica Panamericana; 2008: 1710-1719.
- **Whitney A High, Milton H Nirken, Jean-Claude Roujeau.** Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Management, prognosis and long-term sequelae. <http://www.uptodate.com/> [acceso Febrero 2014]