



# UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

PROTOCOLO DE MANEJO DE ERITEMA MULTIFORME EN ADULTOS  
DE 20 A 40 AÑOS

GUINGLA NUÑEZ JESSICA SELENA  
MÉDICA

MACHALA  
2023



# UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

PROTOCOLO DE MANEJO DE ERITEMA MULTIFORME EN  
ADULTOS DE 20 A 40 AÑOS

GUINGLA NUÑEZ JESSICA SELENA  
MÉDICA

MACHALA  
2023



# UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

EXAMEN COMPLEXIVO

PROTOCOLO DE MANEJO DE ERITEMA MULTIFORME EN ADULTOS DE 20 A 40  
AÑOS

GUINGLA NUÑEZ JESSICA SELENA  
MÉDICA

BRIONES MORALES VICTOR EUCLIDES

MACHALA, 20 DE JUNIO DE 2023

MACHALA  
20 de junio de 2023

# PROTOCOLO DE MANEJO DE ERITEMA MULTIFORME EN ADULTOS DE 20 A 40 AÑOS

*por* JESSICA SELENA GUINGLA NUÑEZ

---

**Fecha de entrega:** 23-jun-2023 08:33a.m. (UTC-0500)

**Identificador de la entrega:** 2121409748

**Nombre del archivo:** DE\_MANEJO\_DE\_ERITEMA\_MULTIFORME\_EN\_ADULTOS\_DE\_20\_A\_40\_A\_OS.docx  
(948.82K)

**Total de palabras:** 2665

**Total de caracteres:** 14779

## CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

La que suscribe, GUINGLA NUÑEZ JESSICA SELENA, en calidad de autora del siguiente trabajo escrito titulado PROTOCOLO DE MANEJO DE ERITEMA MULTIFORME EN ADULTOS DE 20 A 40 AÑOS, otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

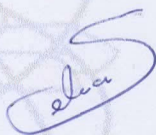
La autora declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

La autora como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 20 de junio de 2023



GUINGLA NUÑEZ JESSICA SELENA  
0704426709

## **DEDICATORIA**

Dedico este trabajo especialmente a Dios por ser mi guía y mi fortaleza espiritual durante todo este proceso académico. A mi padre Sergio Guingla Herrera y a mi madre Letty Núñez Cedillo quienes con todo su amor y sacrificio han estado para apoyarme incondicionalmente en las buenas y en las malas, siempre dispuestos a brindarme un consejo de vida y a no dejarme vencer por las adversidades que se han presentado en mi camino.

A mi hermana Letty Guingla Núñez quien ha sido mi motor y fortaleza por quien no me he rendido y he logrado en la actualidad cumplir con el curso final de mi carrera profesional.

A mis hermanos, Sergio y Nelson Guingla que me han brindado su comprensión y ayuda para que pueda cumplir mis metas. A mis sobrinos y a mi apreciado Cody, mi fiel compañero, parte de mi vida y de mi familia, un ser que llegó a mi vida a llenarme de alegría y buenos momentos.

*Jessica Selená Guingla Núñez.*

## **AGRADECIMIENTO**

Estoy muy agradecida con todas las personas que me han brindado su apoyo, comprensión y que con su experiencia me han orientado durante toda la carrera. Siempre estará en mis recuerdos cada detalle, cada palabra y cada momento en los que cuando pedí, recibí.

Agradezco especialmente a mis padres, jamás olvidare las madrugadas en las que a pesar de lo cansados y agotados que estén me acompañaban mientras estudiaba o realizaba algún trabajo.

A mi madre por sus oraciones, pidiendo a Dios que siempre me vaya bien. A mi padre por nunca dejarme sola, y estar dispuesto a llevarme y traerme de donde sea con tal que llegue a tiempo o no falte a mis actividades académicas y laborales durante cada semestre e internado, a mi familia en general por darme palabras de aliento y creer en mí.

Agradezco a los docentes de la carrera de medicina quienes nos forjaron y compartieron sus conocimientos y sabiduría, además de darnos una mano amiga y un consejo en los momentos que lo necesitábamos. A los tutores por guiarme en la elaboración de la revisión bibliográfica y así culminar satisfactoriamente.

*Jessica Selena Guingla Núñez.*

## RESUMEN

**Introducción:** El eritema multiforme es una patología dermatológica desencadenada por múltiples factores de etiopatogenia mal definida, la imagen clínica típica se determina por la presencia de lesiones en diana o iris, gran parte de los casos corresponden a formas leves o menor, sin embargo, las formas severas o mayor suelen estar presentes, las medidas terapéuticas se basan en la administración de analgésicos, anestésicos y corticoides locales, aún existe controversia en la aplicación de corticoides sistémicos sin embargo no se descarta su uso en afecciones severas. **Objetivo:** Analizar la terapéutica aplicada en eritema multiforme mediante la búsqueda bibliográfica de revistas indexadas con alto impacto científico para la resolución del caso clínico propuesto. **Materiales y métodos:** Se ejecuta un análisis descriptivo basado en una revisión sistemática en las bases de datos de (Pubmed, Scopus, National Institutes of Health ,NEJM) para la obtención de la información artículos científicos de los últimos 5 años. **Conclusión:** La terapéutica del eritema multiforme depende de la gravedad del cuadro clínico, por lo que está dirigido a controlar los síntomas y evitar la evolución de la enfermedad.

Palabras claves: Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme recurrente, mucocutánea, lesiones en diana.



## ABSTRACT

**Introducción:** Erythema multiforme is a dermatological pathology triggered by multiple factors of poorly defined etiopathogenesis, the typical clinical image is determined by the presence of lesions on the target or iris, most cases correspond to mild or minor forms, however, severe or major forms are usually present, therapeutic measures are based on the administration of analgesics, anesthetics and local corticosteroids, there is still controversy in the application of systemic corticosteroids, however their use is not ruled out in severe conditions. **Objetivo:** To analyze the therapeutics applied in erythema multiforme by means of a bibliographic search of indexed journals with high scientific impact for the resolution of the proposed clinical case. **Metodology:** A descriptive analysis was carried out based on a systematic review in the databases (Pubmed, Scopus, National Institutes of Health, NEJM) to obtain information on scientific articles from the last 5 years. **Conclusion:** The treatment of erythema multiforme depends on the severity of the clinical picture, so it is aimed at controlling the symptoms and avoiding the evolution of the disease.

Keywords: Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, recurrent erythema multiforme, mucocutaneous, target lesions.

## INDICE

DEDICATORIA.....	1
AGRADECIMIENTO.....	2
RESUMEN .....	3
ABSTRACT.....	4
INTRODUCCION .....	6
DESARROLLO .....	7
DEFINICION:.....	7
ETIOPATOGENIA:.....	7
Tabla 1.....	8
Causas y Asociaciones más Frecuentes del Eritema Multiforme. ....	8
CLINICA .....	8
Gráfico 1. ....	9
Lesión Típica de Eritema Multiforme “En Iris o Diana” .....	9
Tabla 2.....	10
Variantes de Eritema Multiforme de Acuerdo a la Clínica. ....	10
DIAGNOSTICO: .....	10
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.....	11
Tabla 3.....	12
Diagnósticos Diferenciales .....	12
TRATAMIENTO:.....	12
Tabla 4.....	13
Enfoque del Tratamiento de Eritema Multiforme. ....	13
Tabla 5.....	16
Enfoque del Tratamiento de Eritema Multiforme. ....	16
CONCLUSIONES. ....	17
BIBLIOGRAFÍA.....	18

## INTRODUCCION

El EM se ha descrito desde hace muchos años como un trastorno mucocutáneo resultante de una respuesta inmunológica del huésped ante un desafío antigénico anticuerpo que produce lesiones cutáneas en diana, acrales, típicas en forma de tres anillos o atípicas de dos anillos, en el año 1866 Von Hebra médico dermatólogo estableció que era simplemente una patología que afectaba piel, sin embargo en 1986 Levey determinó que no solo la piel se encontraba afectada sino que también había compromiso de mucosas, años más tarde en 1968 Kenneth describió cuatro pacientes con lesiones orales típicas de EM sin lesiones a nivel cutáneo por lo que concluyó que la participación de la piel podría o no podría estar presente (1)

Se observa predominantemente en una población joven entre los veinte y cuarenta años de vida, a menudo con predominio masculino. Se presenta como lesiones leves o moderadas denominadas EM menor, hasta graves como EM mayor, hace varios años atrás se incorporaba como parte de estas variantes al síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) sin embargo en la actualidad, ME, el SJS y la NET se estudian como entidades diagnósticas independientes con diferentes características clínicas considerando que NET y el SJS son afecciones más graves que el ME que pueden originar desprendimiento epidérmico.(1)(2)

En las variaciones conocidas como EM menor producen menos del 10% de lesiones en la superficie corporal, es decir, causa discreta o nula afectación del epitelio mucoso a diferencia del EM mayor que genera amplio compromiso cutáneo mucoso. Como causa etiológica se describe el virus del herpes simple (VHS), el Mycoplasma pneumoniae y las reacciones a fármacos como antibióticos, antifúngicos y antivirales, vacunación, no obstante, el 90% de los casos son de etiología infecciosa. (4)(7)

El tratamiento se centra en la identificación del agente etiológico o factor desencadenante asociado a la enfermedad. Y la administración de medicación en base a la clínica, el EM recurrente vinculado al VHS suele tratarse con medicación antiviral preventiva o con uso de corticosteroides. (1)

## DESARROLLO

### DEFINICION:

El eritema multiforme (EM) se define como una afección dermatológica mucocutánea aguda mediada por la respuesta anómala de las células T del sistema inmunitario, clásicamente se presenta como lesiones cutáneas en diana, las cuales pueden ser aisladas, recurrentes o persistentes distribuidas simétricamente en las extremidades o superficies extensoras para luego diseminarse centripetamente, la piel y mucosa genital también pueden verse afectadas. (3)

### ETIOPATOGENIA:

La incidencia es desconocida sin embargo se sabe que tiene predisposición por el sexo masculino y puede manifestarse a cualquier edad especialmente en la población adulto joven o de mediana edad. La patogenia de EM no se conoce en su totalidad, pero se cree que las reacciones citotóxicas mediadas por células, probablemente son desencadenadas por estímulos antigénicos exógenos, provocan una cascada de eventos inflamatorios que se dirigen a los complejos de adhesión de citoqueratino en la epidermis. Estudios recientes han encontrado que una respuesta citotóxica mediada por células T CD8+ a antígenos derivados de fármacos que se unen a los queratinocitos es predominantemente responsable de EM en casos que tienen un estímulo relacionado con la medicación. (3)

En particular, la apoptosis de los queratinocitos y la formación de ampollas están mediadas por la proteína citolítica granulinsina, liberada por las células T CD8+ y las células natural killer. El principal agente patógeno asociado a eritema multiforme es el VHS representando el 15 a 65% de los casos en la población general y en niños un 18%. Aunque el VHS de tipo 1 es la etiología más comúnmente identificada, también se ha demostrado que el VHS-2 se encuentra implicado. (5)(11)

El *Mycoplasma pneumoniae* es la segunda etiología más frecuente, especialmente en niños, los medicamentos causan menos del 10% de los casos de eritema multiforme sobre todo los antiinflamatorios no esteroideos, antiepilépticos y antibióticos, vacunas contra el sarampión, parotiditis, rubéola; viruela, hepatitis B; meningococo, varicela, y *haemophilus influenzae* también se han asociado a EM, aunque su incidencia es baja. (4)(3)

Recientemente, en algunas investigaciones se ha relacionado las erupciones de EM a la afección por coronavirus 2019 (COVID-19), no obstante, son necesarios más estudios

para identificar si las lesiones están vinculadas al virus, a los fármacos utilizados o a cualquier otra afección. Dermibas et al. detallan el caso de una fémica de 37 años que refiere aparición de EM grave más afectación de mucosas a los 5 días de empezar tratamiento de neumonía por COVID-19 con hidroxiclороquina y oseltamivir. El paciente suspendió todas las terapias y fue tratado con altas dosis de corticoides, consiguiendo la curación tanto de la neumonía como de la EM. Los autores asociaron la erupción a la infección sistémica; no obstante, la afectación temporal también puede indicar que la hidroxiclороquina o el oseltamivir podrían causar EM. (6)(7)

**Tabla 1.**

*Causas y Asociaciones más Frecuentes del Eritema Multiforme.*

Etiologías de eritema multiforme.	
Infecciones	Citomegalovirus , Virus de Epstein- Bar, Virus Hepatitis C Virus de Herpes simple tipo I, Herpes simple tipo II, Virus influenza. Mycoplasma Pneumoniae, Candidiasis vulvovaginal.
Medicamentos	Eritromicina, Nitrofurantoina, Penicilinas, Tetraciclinas, Antiepilépticos, Barbitúricos, Sulfonamidas, Estatinas, Vacunas.
Otras condiciones	Enfermedad inflamatoria intestinal, Neoplasia, Menstruación.

**Fuente:** Soares A, Sokumbi O. Recent Updates in the Treatment of Erythema Multiforme. Medicina [Internet]. 2021 Sep 1;57(9). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/medicina57090921>

## CLINICA

Los primeros signos típicos del eritema multiforme aparecen en forma de pápulas que posteriormente pueden convertirse en placas de coloración rosadas o rojas, estas lesiones pueden producir ardor o picor, la lesión en diana o iris es la afectación típica del EM. (4)(8)

## Gráfico 1.

*Lesión Típica de Eritema Multiforme “En Iris o Diana”*



**Fuente:** Traves KP, Love G, Studdiford JS. Erythema Multiforme: Recognition and Management. Am Fam Physician [Internet]. 2019 Jul 15;100(2):82–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31305041>

Aunque con mayor frecuencia se presenta en las extremidades tiene predilección por las zonas en las que se han producido quemaduras solares o traumatismos físicos, estas lesiones suelen curarse sin complicaciones, pero puede producirse hiperpigmentación de la piel, en cambio las lesiones atípicas se caracterizan por tener bordes mal definidos con dos zonas de color. (4)(8) De acuerdo a la clasificación algunos autores lo dividen en dos tipos: Eritema multiforme menor con afectación de  $\leq 1$  zona de la mucosa y EM mayor afectación de  $\geq 2$  zonas mucosas, aunque otras literaturas describen su evolución a SSJ-NET. (8)(9)

La distribución simétrica de las lesiones puede aparecer a lo largo de las extremidades, sobre todo en las superficies extensoras o continuar su extensión de forma centripeta, sólo el 10% de los pacientes presentan lesiones en el tronco y generalmente suelen tardar 1-2 semanas en resolverse dejando hiperpigmentación postinflamatoria. (10)

Las lesiones que afectan la mucosa ocupan 25 a 60% de los casos las mismas que progresan a través de máculas difusas, ampollas, úlceras y/o erosiones superficiales con pseudomembranas; los labios suelen estar hinchados, sangrantes con costras e inclusive se presentan lesiones intraorales. Previo a su aparición los pacientes suelen en manifestar presencia de otros síntomas como: fiebre, debilidad y malestar general; la mucosa que

con mayor frecuencia se encuentra afectada es la bucal la cual suele ser extremadamente dolorosa, seguida de la genital y en ocasiones se evidencian lesiones a nivel ocular (4) (9)

El EM puede repetirse 1 o más veces por año y se denomina EM recurrente; esto se asocia típicamente con la reactivación de HSV. Con poca frecuencia, las lesiones EM tienen una evolución de larga duración o continuidad, lo que se refiere a brotes repetidos de EM a lo largo de los años y no están claramente asociadas con el HSV; esto se define como eritema multiforme persistente o crónico. (18)

**Tabla 2.**

*Variantes de Eritema Multiforme de Acuerdo a la Clínica.*

<b>Variantes del eritema multiforme.</b>		
<b>EM menor.</b>	<b>EM mayor.</b>	<b>EM oral.</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Predominio cutáneo.</li> <li>- Lesiones cutáneas típicas.</li> <li>- Afectación de &lt;10% de la superficie corporal.</li> <li>- La afectación de las mucosas es infrecuente, normalmente la oral si está presente.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lesiones cutáneas y mucosas.</li> <li>- Lesiones cutáneas típicas.</li> <li>- Afectación de &lt;10% de la superficie corporal.</li> <li>- Lesiones mucosas generalmente en &gt;1 sitio.</li> <li>- La afectación oral suele ser grave.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Afecta predominantemente a la mucosa oral.</li> <li>- Las lesiones orales suelen ser graves.</li> <li>- El 33% también presenta lesiones labiales.</li> <li>- Afectación cutánea en el 25%.</li> </ul>

**Fuente:** Monaghan L, Dugdale C. An unusual case of erythema multiforme presenting to an orthodontic department: A case report. J Orthod [Internet]. 2023 Apr 27;14653125231172212. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/14653125231172212>

**DIAGNÒSTICO:**

Los antecedentes del paciente y los hallazgos clínicos con énfasis en la morfología de las lesiones son fuente importante para obtener el diagnóstico, los resultados que se adquieren a través de biopsias suelen ser inespecíficos. La aplicación de inmunofluorescencia directa también puede ayudar a excluir otros trastornos autoinmunes en los casos en que no es posible obtener un diagnóstico definitivo basado únicamente en signos y síntomas. (15)

Forrester Vernon J, Tran Benjamín et al. en un estudio previo publicado en 2020 investigaron la presencia de autoanticuerpos contra la desmoplaquina (Dp) I y II en pacientes con EM, SJS y NET, la Dp se define como proteínas intracelulares constitutivas responsables del ensamblaje de los filamentos intermedios y su unión a los desmosomas en las células epiteliales. (12)

En este proceso analizaron los patrones de inmunotinción Dp en 20 pacientes con EM o SJS/NET, demostrando que, en todas las muestras de pacientes con EM, SJS y NET existía una tinción ausente o marcadamente disminuida para Dp, sumado a esto evidenciaron cambios característicos visibles en el microscopio óptico como aglutinación perinuclear de filamentos de queratina y queratinocitos disqueratósicos. Con base en las observaciones realizadas por los autores una pérdida de inmunorreactividad Dp en las biopsias de piel podría servir como marcador de diagnóstico de EM, SJS y NET. (12)

### **DIAGNOSTICO DIFERENCIAL**

Antes se creía que el EM se encontraba en el mismo espectro patológico que el síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y la necrólisis epidérmica tóxica, puesto que implican respuestas linfocitarias citotóxicas contra queratinocitos alterados a través de citotoxicidad directa o mediadores solubles, actualmente se reconoce que el eritema multiforme es una enfermedad diferente. (6)(9)

La alteración de los queratinocitos en el ME es secundaria a procesos virales en la gran mayoría de los casos a causa el VHS-1; en el SJS/TEN, la alteración de se debe con mayor frecuencia a medicación. Las lesiones habituales en el SJS/TEN son planas, maculares, y a menudo comienzan como máculas eritematosas mal definidas antes de convertirse en vesículas o bulas y terminar con descamación de la piel. En el EM como en el SJS pueden presentarse con lesiones blancas y eritematosas, la diferencia clave con la ME es que las lesiones suelen ser elevadas en forma de pápulas redondas, eritematosas y edematosas rodeadas de áreas de palidez. (8)(9)

Es importante describir dentro de los diagnósticos diferenciales el síndrome de Rowell enfermedad rara caracterizada por una combinación de lesiones similares al lupus eritematoso (LE) y al eritema multiforme (EM) y un patrón inmunológico característico, que incluye un patrón moteado de anticuerpos antinucleares (ANA), entre otros. Por lo tanto, el EM no está asociado con ninguna anomalía serológica específica que se observe comúnmente en las enfermedades autoinmunes. (11)(13)



Se incluyen otras condiciones con las cuales debe diferenciarse, como pitiriasis rosada, urticaria, exantema viral, erupción medicamentosa fija, penfigoide ampolloso, SJS, erupción lumínica polimorfa, pénfigo paraneoplásico y reacciones de hipersensibilidad.

(4)

**Tabla 3.**

*Diagnósticos Diferenciales.*

<b>Diagnósticos diferenciales de eritema multiforme.</b>	
Penfigoide ampolloso.	Placas eritematosas, pruriginosas con bullas; con o sin afectación de mucosas.
Erupción farmacológica fija.	Pocas placas eritematosas bien delimitadas con antecedentes de medicación.
Pitiriasis rosada.	Placas escamosas y eritematosas posterior a la formación de un parche heraldo en el tronco.
Reacción de hipersensibilidad.	Erupción morbiliforme que se encuentra con más frecuencia en las extremidades superiores, el tronco y la cara.
Síndrome de Stevens Jonhson.	Lesiones maculares atípicas en diana con eritema oscuro central, ampollas, varias afectaciones de la mucosa en uno o varios sitios.
Urticaria.	Pápulas/placas pruriginosas, bien delimitadas; transitorias que suelen durar menos de 24 horas.
Exantema viral.	Erupción maculopapular difusa, petequias palatinas, con o sin hallazgos sistémicos como linfadenopatía o esplenomegalia.
Erupción polimorfa lumínica.	Pápulas y placas eritematosas en áreas expuestas a la luz solar.

**Fuente:** Traves KP, Love G, Studdiford JS. Erythema Multiforme: Recognition and Management. Am Fam Physician [Internet]. 2019 Jul 15;100(2):82–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31305041>

### **TRATAMIENTO:**

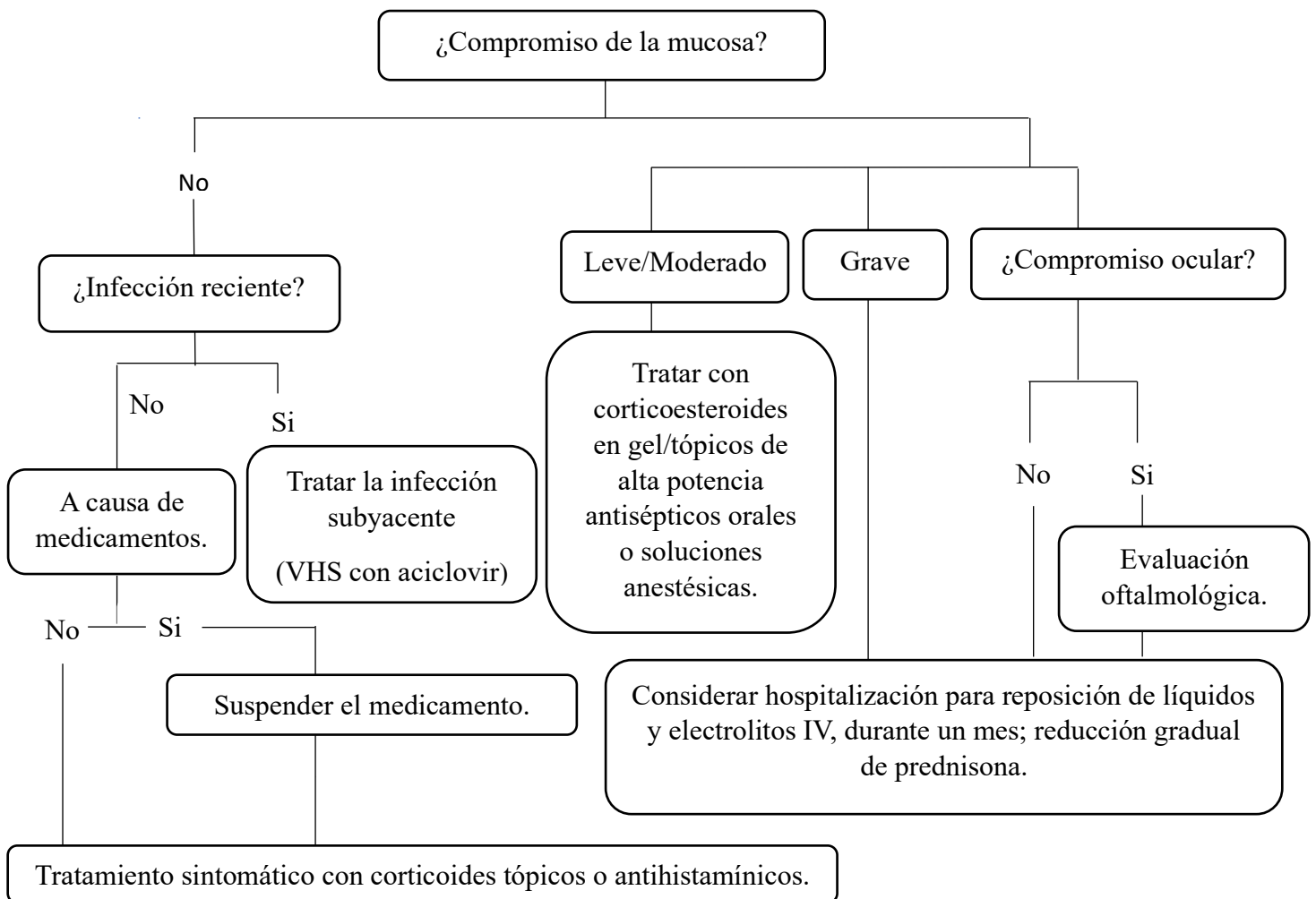
En el eritema multiforme agudo generalmente no se necesita intervención sin embargo se considera que en pacientes que experimentan sintomatología asociada a dolor se precisa tratamiento de primera línea, la administración de corticosteroides tópicos, antisépticos tópicos o antihistamínicos orales; como consideraciones especiales tenemos el manejo terapéutico con terapia antivírica en el contexto de la ME asociada al VHS, en la EM precedida por una infección por *M. pneumoniae* se pueden considerar los antibióticos, pero nuevamente, el objetivo del tratamiento debe ser el alivio sintomático, Se han notificado casos de EM luego de una infección por SARS-CoV-2, aun así los fármacos utilizados para tratar la infección subyacente no pudieron descartarse por completo como

posibles causas de lesiones semejantes de EM en la gran parte de los casos evidenciados. En estas situaciones, el tratamiento con metilprednisolona se inició gradualmente tras la interrupción de la medicación vírica. (14)(6)

La gravedad de la ME con afectación mucosa determina en gran parte su tratamiento, en la enfermedad leve a moderada se utiliza corticoesteroides en gel tópicos de alta concentración junto lavados con soluciones antisépticas orales o soluciones anestésicas. Si la afectación en mucosas es grave y con mala ingesta por vía oral se debe considerar hospitalizar al paciente con la finalidad de iniciar reposición de líquidos y electrolitos; además, puede utilizarse un tratamiento sistémico con glucocorticoides, el más común, prednisona 40-60 mg/día, disminuido gradualmente a lo largo de 2-4 semanas, al presentarse afectación a nivel ocular, se requerirá inmediatamente evaluación oftalmológica para prevenir secuelas graves a largo plazo. (14)

**Tabla 4.**

*Enfoque del Tratamiento de Eritema Multiforme.*



**Nota.** Diagrama de flujo que detalla el enfoque terapéutico basado en las características clínicas de la mucosa.

**Fuente:** Traves KP, Love G, Studdiford JS. Erythema Multiforme: Recognition and Management. Am Fam Physician [Internet]. 2019 Jul 15;100(2):82–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31305041>

Eritema multiforme recurrente, es el tipo más difícil de tratar debido a su naturaleza refractaria, las recomendaciones actuales incluyen aciclovir, 400 mg, cada 12 horas, o famciclovir, 250 mg, en la mañana y noche por vía oral continua o intermitente. En 1995 un ensayo controlado aleatorizado señaló que el enfoque de tratamiento más eficaz era la terapia antiviral oral continua durante un período superior a seis meses, la terapia antiviral posee mayor eficacia en pacientes cuya enfermedad tiene una clara asociación con la infección por HSV, si el paciente genera resistencia a los antivirales profilácticos, entre los agentes sistémicos que se pueden usar se incluyen: azatioprina, dapsona, micofenolato, talidomida y ciclosporina. Para EM que no responde, se puede sustituir con otro medicamento antiviral o se puede duplicar la dosis del antiviral actual. (14)

Camille Roux, Emilie Sbidian et al. en el año 2021 publicaron un estudio de cohortes multicéntrico retrospectivo que incluyó adultos mayores de 18 años y mujeres con método anticonceptivo eficaz más prueba de embarazo mensual, estos pacientes estuvieron bajo atención dermatológica por EM crónica (incluidas las formas recurrentes y persistentes) con administración de talidomida entre 2010 y 2018, de dicha investigación se obtuvo como resultado primario que el 66% de los pacientes alcanzaron la remisión completa (RC) en los seis meses consecutivos al inicio del tratamiento con talidomida (es decir, ausencia completa de recaída durante los 6 meses para EM recurrente y regresión completa sin recaída para EM persistente. Por otro lado, los resultados secundarios fueron la proporción restante de pacientes que alcanzaron la RC a los 3 y 12 meses, debido al número de recaídas durante el período cubierto por la prescripción de talidomida, las dosis, la duración del tratamiento, los eventos adversos y los retiros. Sin embargo, se detalla que una proporción considerable de pacientes en dicho estudio suspendió la medicación el primer año de tratamiento continuo por diversas razones como efectos adversos como fatiga, neuropatía, constipación, incremento de peso, constipación, cefalea, amnesia, periodos de amnesia, temblores, disfunción eréctil, diarrea, lo que podría limitar el uso prolongado de talidomida. (16)

Si bien se ha demostrado que el factor de necrosis tumoral (TNF) se expresa en las lesiones de EM, el uso exitoso de los inhibidores del TNF como la talidomida y el adalimumab, pueden desempeñar un papel importante en la patogenia del eritema multiforme crónico, posiblemente a través de mecanismos sistémicos en lugar de efectos lesionales locales. (18)

Adalimumab, anticuerpo monoclonal de inmunoglobina G1 recombinante humana se une al factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) y neutraliza este receptor soluble de membrana para que ya no pueda interactuar con p55 y p57, lo que conduce a la inducción de la apoptosis de las células que expresan TNF. La bioactividad del TNF-alfa induce la liberación de muchos marcadores inflamatorios como IL-6 y reactantes de fase aguda. Se especula que el TNF-alfa juega un papel en las lesiones de EM inducidas por fármacos, mientras que las lesiones de EM asociadas al herpes son impulsadas predominantemente por una reacción de hipersensibilidad retardada a través de las células T colaboradoras 1 y el interferón- $\gamma$ . Sin embargo, este mecanismo no está totalmente esclarecido y requiere más estudio. (14)

Antibióticos específicos como la azitromicina y la dapsona, han producido mejoría clínica en pacientes con EM recurrente, se observó una respuesta completa a la dapsona en 6 de 13 pacientes en una serie de casos de 2017; sin embargo, 3 pacientes de esta serie tuvieron que suspender el tratamiento con dapsona debido a los efectos secundarios. (14)

Michael J. Murphy; Diana Gruenstein, et al. en 2021 en base a un estudio de serie de casos sugieren concluyeron que la inhibición de JAK puede ser eficaz en el tratamiento de la eritema multiforme persistente y que el IFN- $\gamma$  y la IL-15 pueden ser importantes mediadores de citoquinas de la enfermedad. (17)(19)

**Tabla 5.***Enfoque del Tratamiento de Eritema Multiforme.*

<b>Medidas terapéuticas.</b>	<b>EM agudo.</b>	<b>EM con afectación mucosa.</b>	<b>EM recurrente.</b>
<b>Primera línea.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Corticoides tópicos</li> <li>• Antisépticos tópicos</li> <li>• Antihistamínicos orales.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Corticoides en gel</li> <li>• Antisépticos orales o soluciones anestésicas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia antiviral profiláctica.</li> </ul>
<b>Condiciones especiales.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia antiviral en el contexto de EM asociada a HSV.</li> <li>• Tratamiento con antibióticos en el marco de la EM asociada a M. pneumoniae.</li> <li>• Metilprednisolona oral en EM asociado con SARS-CoV-2.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En afectación de las mucosas grave, se debe considerar la hospitalización para la reposición de líquidos y electrolitos en pacientes con mala ingesta oral.</li> <li>• Terapia en base a glucocorticoides sistémicos, de forma gradual.</li> <li>• Evaluación ocular si hay afectación, para prevenir secuelas graves a largo plazo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si es resistente a los antivirales profilácticos, los agentes sistémicos que se pueden usar incluyen: azatioprina, dapsona, micofenolato o inmunoglobulina hidroxiclороquina, talidomida y ciclosporina.</li> <li>• Para EM que no responde, se puede sustituir con otro medicamento antiviral o se puede duplicar la dosis del antiviral actual.</li> </ul>

**Nota:** Resumen del tratamiento de primera línea para cada tipo de EM, así como las consideraciones especiales que deben evaluarse en cada caso.

**Fuente:** Soares A, Sokumbi O. Recent Updates in the Treatment of Erythema Multiforme. *Medicina* [Internet]. 2021 Sep 1;57(9). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/medicina57090921>

## CONCLUSIONES.

- El pilar del tratamiento de eritema multiforme consiste en identificar el agente etiológico asociado con la afección, la gravedad y el manejo sintomático a través de la terapia farmacológica con antisépticos, analgésicos, antivirales y corticoides tópicos, a pesar de los datos contradictorios, la aplicación de corticoides sistémicos en pacientes graves es útil ya que su ventaja consiste en acortar el progreso de la patología.
- El ingreso a hospitalización y la administración de líquidos intravenosos en conjunto con la reposición de electrolitos se debe aplicar en casos de eritema mucoso multiforme grave.
- Aun no existe evidencia científica completa para la aplicación de otros fármacos como talidomida, adalimumab, dapsona, ya que los estudios realizados fueron empleados en un grupo pequeño de pacientes, presentándose en alguno de ellos reacciones adversas al fármaco, por lo tanto, falta demostrar con certeza su uso.

## BIBLIOGRAFÍA

1. de Risi-Pugliese T, Sbidian E, Ingen-Housz-Oro S, Le Cleach L. Interventions for erythema multiforme: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2019 May;33(5):842–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jdv.15447>
2. Monaghan L, Dugdale C. An unusual case of erythema multiforme presenting to an orthodontic department: A case report. *J Orthod* [Internet]. 2023 Apr 27;14653125231172212. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/14653125231172212>
3. Fitzpatrick SG, Cohen DM, Clark AN. Ulcerated Lesions of the Oral Mucosa: Clinical and Histologic Review. *Head Neck Pathol* [Internet]. 2019 Mar;13(1):91–102. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12105-018-0981-8>
4. Traves KP, Love G, Studdiford JS. Erythema Multiforme: Recognition and Management. *Am Fam Physician* [Internet]. 2019 Jul 15;100(2):82–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31305041>
5. Hao M, Zang P, Miller M, Cutler L, Worswick S. Herpes associated erythema multiforme: A retrospective study. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2020 Dec;38(12):2761.e1-2761.e3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2020.05.084>
6. Bennardo L, Nisticò SP, Dastoli S, Provenzano E, Napolitano M, Silvestri M, et al. Erythema Multiforme and COVID-19: What Do We Know? *Medicina* [Internet]. 2021 Aug 16;57(8). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/medicina57080828>
7. Jimenez-Cauhe J, Ortega-Quijano D, Carretero-Barrio I, Suarez-Valle A, Saceda-Corralo D, Moreno-Garcia Del Real C, et al. Erythema multiforme-like eruption in patients with COVID-19 infection: clinical and histological findings. *Clin Exp Dermatol* [Internet]. 2020 Oct;45(7):892–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/ced.14281>
8. Mtiri A, Bouslama G, Messouad N-SB, Abidi I, Youssef SB, Sriha B. Erythema Multiforme Attributable to Herpes Simplex Virus: Clinical Aspects and Treatment. *Case Rep Dent* [Internet]. 2021 May 10;2021:6692495. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2021/6692495>

9. Newkirk RE, Fomin DA, Braden MM. Erythema Multiforme Versus Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis: Subtle Difference in Presentation, Major Difference in Management. *Mil Med* [Internet]. 2020 Sep 18;185(9–10):e1847–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/milmed/usaa029>
10. Daneshpooy S, Duffy RF, Joneja U, Heymann WR. Erythema multiforme with unique dyshidrosiform presentation. *Int J Dermatol* [Internet]. 2023 Jan;62(1):130–1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/ijd.15927>
11. Herold M, Nielson CB, Braswell D, Merkel K, Walker A, Auerbach J, et al. Clinicopathologic comparison of Rowell syndrome, erythema multiforme, and subacute cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2019 Dec;81(6):1435–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2019.06.008>
12. Forrester VJ, Tran B, Hein SC, Wick MR. Pattern-Specific Loss of Desmoplakin I and II Immunoreactivity in Erythema Multiforme and its Variants: A Possible Aid in Histologic Diagnosis. *Am J Dermatopathol* [Internet]. 2020 Feb;42(2):111–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/DAD.0000000000001545>
13. Gallo L, Megna M, Festa B, Stellato P, di Pinto R, Fabbrocini G, et al. Rowell Syndrome: A Diagnostic Challenge. *J Clin Aesthet Dermatol* [Internet]. 2020 Apr;13(4):40–2. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33144910>
14. Soares A, Sokumbi O. Recent Updates in the Treatment of Erythema Multiforme. *Medicina* [Internet]. 2021 Sep 1;57(9). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/medicina57090921>
15. Caseiro Alves ME, Cordeiro AI, Carvalho R, João A. Atypical presentation of erythema multiforme. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2022 Jul 6;15(7). Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2022-251076>
16. Roux C, Sbidian E, Bouaziz J-D, Kottler D, Joly P, Descamps V, et al. Evaluation of Thalidomide Treatment of Patients With Chronic Erythema Multiforme: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *JAMA Dermatol* [Internet]. 2021 Dec 1;157(12):1472–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2021.4083>
17. Murphy MJ, Gruenstein D, Wang A, Peterson D, Levitt J, King B, et al. Treatment of Persistent Erythema Multiforme With Janus Kinase Inhibition and the Role of



- Interferon Gamma and Interleukin 15 in Its Pathogenesis. *JAMA Dermatol* [Internet]. 2021 Dec 1;157(12):1477–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2021.4084>
18. Dominguez AR, Lopez SN. Novel Treatments for Chronic Erythema Multiforme Inform Translational Science and Disease Pathogenesis. *JAMA Dermatol* [Internet]. 2021 Dec 1;157(12):1411–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2021.408>
19. Deutsch A, Rodriguez N, Roy S, Leventhal JS. Treatment of persistent erythema multiforme with upadacitinib: A novel therapeutic approach. *JAAD Case Rep* [Internet]. 2023 Apr;34:70–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdc.2023.02.010>