



Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinaria, Ciudad de México, México.

ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), julio-agosto 2025,

Volumen 9, Número 4.

[https://doi.org/10.37811/cl\\_rcm.v9i2](https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v9i2)

## **ERITEMA MULTIFORME: ETIOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

ERYTHEMA MULTIFORME: ETIOLOGY AND CLINICAL  
MANIFESTATIONS

**Ana Cristina Oscuez Mayorga**

Médico general e investigador independiente

**Karen Lissbeth Espinosa Feijoó**

Médico general e investigador independiente

**Jonathan Guillermo Villacís Castro**

Cirujano General

**Carla Doménica Montalvo Izurieta**

Médico general e investigador independiente

DOI: [https://doi.org/10.37811/cl\\_rcm.v9i4.19135](https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v9i4.19135)

## Eritema multiforme: etiología y manifestaciones clínicas

**Ana Cristina Oscuez Mayorga<sup>1</sup>**

[anitaoscuez@gmail.com](mailto:anitaoscuez@gmail.com)

Médico general e investigador independiente

**Jonathan Guillermo Villacís Castro**

[guillojg@hotmail.com](mailto:guillojg@hotmail.com)

<https://orcid.org/0009-0009-1212-7491>

Cirujano General

**Karen Lissbeth Espinosa Feijoó**

[karenlissbethespinosa@hotmail.com](mailto:karenlissbethespinosa@hotmail.com)

Médico general e investigador independiente

**Carla Doménica Montalvo Izurieta**

[carladmontalvoi@hotmail.com](mailto:carladmontalvoi@hotmail.com)

Médico general e investigador independiente

### RESUMEN

El eritema multiforme (EM) es una reacción cutánea aguda mediada inmunológicamente, se caracteriza por presentar lesiones típicas en diana o iris que afectan principalmente la piel y, en ocasiones, las mucosas. Su patogenia involucra una respuesta inmunitaria tipo hipersensibilidad que provoca daño en la epidermis mediado por linfocitos T citotóxicos, posiblemente desencadenada por agentes patógenos o fármacos. Entre las causas infecciosas más comunes se encuentran el virus herpes simple (VHS), siendo el principal desencadenante, y en la actualidad, el SARS-CoV-2 debido a que se ha reportado como un agente etiológico emergente asociado con casos de EM, probablemente debido a la activación inmune tras la infección o vacunación. Las manifestaciones cutáneas clásicas del EM incluyen máculas y pápulas eritematosas con distribución acral y simétrica que evolucionan a lesiones en diana con tres zonas concéntricas; estas lesiones muchas veces producen prurito o ardor. En casos severos, las mucosas también se ven afectadas, generando erosiones dolorosas. El reconocimiento del EM es importante para determinar cuál es el agente patógeno que lo produce debido a que la presentación clínica es variada, por ende, es importante manejar una terapéutica adecuada y evitar complicaciones.

**Palabras claves:** eritema multiforme, virus herpes simple, sars-cov-2, máculas, pápulas

<sup>1</sup> Autor principal

Correspondencia: [anitaoscuez@gmail.com](mailto:anitaoscuez@gmail.com)

# Erythema multiforme: etiology and clinical manifestations

## ABSTRACT

Erythema multiforme (EM) is an acute immunologically mediated skin reaction characterized by the presence of classic target or iris lesions that primarily affect the skin and, in some cases, the mucous membranes. Its pathogenesis involves a hypersensitivity-type immune response that leads to epidermal damage mediated by cytotoxic T lymphocytes, possibly triggered by pathogens or drugs. Among the most common infectious causes is the herpes simplex virus (HSV), the principal trigger, and more recently, SARS-CoV-2 has emerged as an etiological agent associated with EM cases, likely due to immune activation following infection or vaccination. The classic cutaneous manifestations of EM include erythematous macules and papules with an acral and symmetrical distribution that evolve into target lesions with three concentric zones; these lesions often cause itching or burning. In severe cases, the mucous membranes may also be affected, resulting in painful erosions. Recognition of EM is important to identify the causative pathogen, as the clinical presentation is variable; therefore, appropriate therapeutic management is essential to prevent complications.

**Keywords:** erythema multiforme, herpes simplex virus, sars-cov-2, macules, papules

*Artículo recibido 05 julio 2025*

*Aceptado para publicación: 25 julio 2025*



## INTRODUCCIÓN

El eritema multiforme (EM) es una reacción inflamatoria aguda de afectación cutánea que se caracteriza por la aparición de lesiones en diana, generalmente simétricas y localizadas en las extremidades. Esta reacción inflamatoria pertenece al grupo de enfermedades mucocutáneas, por lo que se considera como una manifestación de hipersensibilidad que puede provocar casos leves afectando las membranas mucosas, hasta formas más graves que las grandes superficies corporales. Aunque el eritema multiforme se presenta en todas las edades, es más frecuente en jóvenes adultos, con una mayor incidencia en el caso del sexo masculino<sup>1</sup>.

La frecuencia del EM en la población general es relativamente baja, estimándose en aproximadamente 1 a 2 casos por cada millón de personas al año. Sin embargo, esta cifra puede estar subestimada debido a la naturaleza autolimitada de muchos de los casos leves, los cuales no siempre llegan a atención médica especializada. Las formas menores del eritema multiforme suelen resolverse sin complicaciones, mientras que las formas mayores, que pueden confundirse con otras entidades como el síndrome de Stevens-Johnson, requieren un enfoque diagnóstico y terapéutico más complejo<sup>2</sup>.

Varias patologías pueden causar eritemas, sin embargo, la mayoría de los casos son el resultado de una reacción inmunológica desencadenada por agentes infecciosos, principalmente el virus del herpes simple tipo 1 (VHS-1), responsable de más del 90 % de los casos asociados a infecciones. Otras causas incluyen infecciones por *Mycoplasma pneumoniae*, virus como el citomegalovirus o Epstein-Barr, así como reacciones adversas medicamentosas, aunque estas últimas son más producen frecuentemente el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) o la necrólisis epidérmica tóxica (NET)<sup>3-4</sup>.

Desde el punto de vista patogénico, el EM involucra una respuesta inmunitaria de tipo mucocutánea que se desencadena debido a una infección, generalmente mediada por células T citotóxicas, que reconocen antígenos de huéspedes o fármacos presentados por queratinocitos en la epidermis. De dicha interacción inicia la cascada inflamatoria que culmina en apoptosis de células epidérmicas y formación de las características lesiones en diana. Pese a ser considerada como una dermatosis inmunológica, el EM no se considera como una enfermedad autoinmune clásica, más bien, es descrita como una reacción de hipersensibilidad específica a antígenos exógenos, que se presentan con frecuencia en pacientes predispuestos<sup>4-5</sup>.



## METODOLOGÍA

Para la elaboración del artículo de revisión bibliográfica, se realizó una investigación de la literatura científica con el objetivo de analizar las principales características clínicas, etiológicas y patogénicas del EM. La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en bases de datos electrónicas importantes como Scopus, PubMed, SciELO y Google Scholar. Se seleccionaron artículos científicos publicados en inglés y español durante los últimos cuatro años (2021–2024), con el fin de garantizar la actualización y relevancia de la información recopilada. Se tomaron en consideración los estudios de casos clínicos, revisiones sistemáticas y artículos originales que abordaran tanto la fisiopatología como la presentación clínica y los factores desencadenantes de esta patología. Como única excepción a la restricción temporal, se incluyó el libro de texto Dermatología de Bologna, por su valor académico y su reconocimiento como fuente de referencia en la especialidad.

### Patogenia

Actualmente el EM es considerado como una reacción inmunitaria producida por una infección, pero tiene una baja incidencia debido a que sólo afecta a individuos predispuestos. Existen diversos factores y patógenos que podrían desencadenar las lesiones dianas, pero el agente que con mayor frecuencia es vinculado al EM, es el VHS-1, VHS-2, *Mycoplasma pneumoniae*, virus Epstein – Barr, parpoxvirus, *Histoplasma capsulatum*. El EM en pacientes con histoplasmosis generalmente se presenta con un eritema nudoso simultáneo. A diferencia de las reacciones mucocutáneas causadas por el SSJ o la NET, el EM pocas veces se ha asociado al uso de fármacos, causando una reacción sistémica. Se considera que existen varios factores que pueden desencadenar una EM, así como varios elementos físicos, entre ellos los traumatismos, cambios térmicos como el frío, y radiación UV. Los desencadenantes de brotes de EM más frecuentes son los agentes infecciosos, enfermedades sistémicas y con menor frecuencia, los fármacos. Pese a que en la actualidad no se ha definido la predisposición genética al desarrollo del EM, varias investigaciones revelan que en los alelos HLA han encontrado diferentes asociaciones: HLA-DQw3, DRw53 y Aw33, cabe destacar que estas asociaciones del HLA no están presentes en el SSJ y la NET<sup>6-8</sup>.



### **Anatomía patológica:**

El EM debe entenderse como un diagnóstico que integra tanto la clínica como los hallazgos anatomo-patológicos, y no se basa únicamente en criterios histológicos. Aunque la histopatología ofrece datos representativos del proceso, estos no son exclusivos ni patognomónicos, sin embargo, resultan útiles para descartar otras enfermedades con presentaciones similares, como el lupus eritematoso (LE) y las vasculitis. En el EM, el blanco principal de la reacción inflamatoria son los queratinocitos, y uno de los primeros signos reconocibles al microscopio es la apoptosis de queratinocitos aislados. Conforme la enfermedad progresiona, es común identificar una espongiosis discreta junto con degeneración vacuolar localizada de los queratinocitos basales. Además, pueden encontrarse signos de edema en la dermis superficial, así como un infiltrado perivascular compuesto principalmente por linfocitos T, que en algunos casos migran hacia la epidermis (exocitosis)<sup>8-10</sup>.

Los estudios de inmunofluorescencia directa, no es la herramienta de elección, porque los hallazgos encontrados son inespecíficos, pero en algunos casos se han documentado depósitos granulares de inmunoglobulina M (IgM) y del complemento C3 en los vasos superficiales de la dermis y en áreas puntuales de la unión dermoepidérmica. Mediante técnicas de inmunofluorescencia también se ha logrado detectar antígenos del virus del herpes simple (VHS) dentro de los queratinocitos afectados, y por medio de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se ha identificado ADN del VHS en muestras obtenidas por biopsia cutánea. A diferencia del SSJ, el EM presenta un componente inflamatorio dérmico más evidente, mientras que la necrosis epidérmica en este contexto tiende a ser menos extensa y mejor delimitada. En el EM, no se observa destrucción completa del espesor epidérmico en áreas extensas, lo que permite diferenciarlo histológicamente de otras entidades con mayor grado de necrosis cutánea<sup>10-12</sup>.

### **Etiología**

La mayoría de los casos de EM están relacionados con infecciones, siendo el virus del herpes simple tipo 1 el agente más común, seguido por *Mycoplasma pneumoniae*. En la actualidad se ha descubierto que brotes respiratorios vinculados a *Mycoplasma pneumoniae* y COVID-19 han sido reportados en niños, lo que podría estar aumentando la incidencia de EM. En los casos asociados a SARS-CoV-2, las lesiones cutáneas aparecen tras los síntomas clásicos del virus, con escasa afectación mucosa y sin



empeorar el pronóstico. Además, se han registrado casos de EM tras la administración de diversas vacunas, incluyendo las contra COVID-19, con un patrón clínico similar al de la infección viral<sup>13-14</sup>.

En población pediátrica, los desencadenantes del EM son similares a los de los adultos, y aunque poco frecuente, se ha observado EM tras la vacunación en niños. El diagnóstico es mayoritariamente clínico y las biopsias se realizan en contadas ocasiones. La relación entre EM y medicamentos es controvertida, debido a la frecuente confusión con el síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y al hecho de que la presencia de un fármaco sospechoso no implica necesariamente que sea la causa. Estudios han revelado que solo un bajo porcentaje de casos pueden considerarse como EM inducido por fármacos, lo que resalta la importancia de un diagnóstico preciso<sup>15-16</sup>.

**Fig 1.** Eritema multiforme: Placas eritematosas con centros oscuros con contorno bien definido policíclico



*Autor:* William Weston

Virus del herpes simple

El virus herpes simple tipo 1 y 2 son los patógenos que con mayor frecuencia desencadenan el EM. Generalmente el herpes labial es la lesión que podría indicar el comienzo de otras manifestaciones cutáneas, ya que aproximadamente el 50% de pacientes con EM, presenta herpes labial previo. El herpes labial puede aparecer simultáneamente o entre 3 a 14 días antes de la aparición de las lesiones dianas producidas por el EM. Además, se ha establecido que la mayoría de los casos de infección

herpética en población pediátrica y en adultos jóvenes están asociados principalmente al VHS-1. No obstante, también se han reportado casos confirmados en los que el VHS-2 ha sido identificado como agente etiológico, particularmente en adolescentes y adultos jóvenes, lo que sugiere una variabilidad en la presentación clínica según la edad y el tipo viral involucrado<sup>17</sup>.

Diversos estudios han identificado proteínas codificadas por el VHS en la epidermis de las zonas afectadas, lo cual respalda su implicación en la fisiopatología del EM. En estudios actuales se ha detectado ADN del VHS en aproximadamente el 80% de los pacientes con EM, específicamente en las lesiones primarias descritas como pápulas eritematosas localizadas en la periferia de las lesiones en diana. La identificación de fragmentos de ADN viral frecuentemente correspondientes a secuencias que codifican para la ADN-polimerasa del VHS en las lesiones cutáneas, junto con la demostración de antígenos virales expresados en los queratinocitos, lo que significaría que el virus puede estar replicándose de forma limitada, en las áreas cutáneas comprometidas. Aunque dicha replicación parece ser de bajo nivel, debido a que en la mayoría de los casos no es posible aislar el VHS mediante cultivo a partir de las lesiones características del EM<sup>17-19</sup>.

Se considera que la inflamación observada en las lesiones cutáneas del EM forma parte de una respuesta inmunitaria específica del huésped frente al VHS. Pese a que los pacientes con EM asociado al VHS tienen una inmunidad frente al virus, presentan una capacidad reducida para eliminar completamente el virus de las células infectadas, lo que permite que exista la persistencia del ADN viral en la piel incluso meses después de la resolución clínica. El proceso patogénico parece iniciarse con la expresión local del ADN del VHS, aquello desencadena la activación de linfocitos T cooperadores tipo 1 (Th1), los cuales se encargan de liberar interferón como respuesta a antígenos virales. Posteriormente, se generaría una respuesta autoinmunitaria secundaria, mediada por linfocitos T que reaccionan frente a autoantígenos derivados de células apoptóticas que contenían antígenos virales. Estudios recientes sugieren que células precursoras CD34+ derivadas de la sangre periférica, posiblemente células de Langerhans, podrían transportar fragmentos del ADN del VHS hacia la piel, contribuyendo a la formación de nuevas lesiones antes de cada brote<sup>19-21</sup>.

Otros factores desencadenantes



## SARS-CoV-19

Recientemente, diversos reportes han documentado que varios pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2 han desarrollado manifestaciones cutáneas compatibles con EM, lo que sugiere una posible relación entre la infección viral y estas lesiones dermatológicas. Una posible explicación de este fenómeno radica en que el principal receptor del virus, la enzima convertidora de angiotensina 2, se encuentra sobreexpresada en las células epiteliales de la lengua y en las glándulas salivales, lo que no solo facilitaría la entrada del virus al organismo, sino que también explicaría por qué la ageusia suele presentarse como uno de los síntomas iniciales de la enfermedad. Esta puerta de entrada por la mucosa oral podría desencadenar una respuesta inmunológica temprana, tanto local como sistémica. En este contexto, se ha propuesto que el mecanismo fisiopatológico detrás de las lesiones cutáneas observadas podría corresponder a una reacción de hipersensibilidad mediada por linfocitos, específicamente dirigida contra antígenos virales del SARS-CoV-2 presentes en la piel. En particular, los linfocitos T CD8+ juegan un rol central al inducir la apoptosis de queratinocitos dispersos, lo cual culmina en la necrosis de células satélite, característica típica del patrón histológico observado en el EM<sup>22-24</sup>.

**Fig 2.** Placas ulcerativas con costra hemática y pústulas en región perioral



**Autores:** Florencia Guillermmina Martínez, Paula Johana Barba, Mónica Melamed, Mariana Hurtado

En pacientes jóvenes con infección por SARS-CoV-2, se han reportado lesiones de EM, generalmente leves y localizadas en palmas y plantas, las cuales están presentes en cerca del 28% de los casos con afectación palmoplantar, de pequeño tamaño y rara vez mostraban el clásico aspecto en diana. La afectación de otras áreas como codos, rodillas u orejas fue poco frecuente. En algunos niños con lesiones maculopapular relacionadas con COVID-19, también se observaron erupciones tipo EM con hallazgos histológicos de dermatitis perivascular leve, estas lesiones duran 9 días y están ampliamente distribuidas, pero respetan las mucosas, las palmas y las plantas. Aunque estas manifestaciones cutáneas no se asociaron con un curso grave de la enfermedad, en un caso de síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico, el EM apareció como uno de los primeros signos clínicos y remitió junto con la fiebre<sup>25-26</sup>.

### **Lesiones tipo sabañones o pseudo-perniosis**

Estas lesiones son conocidas como "dedos COVID" presentan las manifestaciones cutáneas más frecuentes asociadas con la infección por SARS-CoV-2. Clínicamente, los dedos COVID son idénticos a los sabañones idiopáticos del lupus eritematoso y a otros sabañones asociados con enfermedades autoinmunes. Los sabañones son una respuesta inflamatoria vascular superficial que ocurre en superficies acrales tras la exposición al frío. Estas lesiones cutáneas se caracterizan por pápulas, nódulos y placas edematosas de color eritematoso violáceo, con menor frecuencia se forman ampollas. Estas afectaciones cutáneas se localizan en el dorso de los dedos de los pies, en las caras laterales de los pies y en las plantas, siendo menos común su aparición en los dedos de las manos. Generalmente pueden presentarse edema localizado en los dedos<sup>27-28</sup>.

**Fig 3:** Placas eritematosas violáceas y edematosas en los dedos del pie izquierdo.



**Autores:** Thy Huynh, Xavier Sanchez-Flores, Judy Yau & Jennifer T. Huang

De acuerdo al caso reportado por Ambur et al. 2021. Un hombre de 68 años con cáncer pulmonar no microcítico estadio IV desarrolló EM recurrente tras el tratamiento con pembrolizumab y radioterapia. El paciente recibió seis ciclos de quimioterapia combinada con pembrolizumab, pero tuvo que suspender el tratamiento por efectos secundarios que incluyen cambios cutáneos vitiliginosos y eccematosos. Posteriormente, recibió radioterapia estereotáctica al tórax. Cinco semanas después, desarrolló lesiones vesiculares eritematosas en la zona irradiada. La biopsia mostró queratinocitos necróticos, necrosis epidérmica y un infiltrado inflamatorio superficial, hallazgos compatibles con EM. El paciente fue tratado con esteroides tópicos, presentando mejoría, pero las lesiones reaparecieron posteriormente con diseminación a zonas no irradiadas<sup>29-30</sup>.

Entre el esquema terapéutico del paciente se incluyó el uso de antivirales como valaciclovir, sin embargo, las lesiones continuaron recidivando, por lo que se instauró tratamiento con dapsona. El artículo destaca que tanto el pembrolizumab (un inhibidor de PD-1) como la radioterapia pueden inducir EM, aunque esta última es un desencadenante infrecuente. La fisiopatología propuesta incluye una activación inmune excesiva, donde el pembrolizumab podría incrementar la expresión de receptores Fas en los queratinocitos, favoreciendo su apoptosis. Por otro lado, la radioterapia puede inducir reacciones inmunológicas a través de productos tóxicos de degradación o supresión de linfocitos T reguladores<sup>30-31</sup>.



**Fig 4.** A) Placas erosionadas en la parte media del tórax con lesiones circundantes en diana y vesiculares. B) Placas erosionadas en la parte superior de la espalda con lesiones circundantes en diana y vesiculares.



**Autores:** Austin B. Ambur , Jason Mammino , Rajiv Nathoo

## Litio

Este artículo presenta el caso clínico de un hombre de 24 años que desarrolló EM tras una exposición ocupacional al litio en una fábrica de baterías. El paciente sufrió una quemadura química por litio en la muñeca, y una semana después comenzó con una pápula eritematosa en la zona lesionada, que rápidamente se diseminó a brazos y muslos. La biopsia reveló infiltrado linfocítico, degeneración vacuolar y queratinocitos necróticos, hallazgos compatibles con EM. Fue tratado con metilprednisolona oral, con remisión de las lesiones; sin embargo, al volver al trabajo, las lesiones reaparecieron rápidamente. Este caso sugiere un posible “eritema multiforme por contacto” (CEM), supone un subtipo que ocurre por sensibilización cutánea sin exposición sistémica. A nivel inmunológico, el litio podría inducir EM al aumentar la producción de TNF- $\alpha$  y desencadenar apoptosis de queratinocitos por activación de linfocitos T CD8+, lo que sugiere una respuesta inmunitaria directa mediada por contacto cutáneo o inhalación, más que por vía metabólica. Para

poder llegar a un diagnóstico definitivo, se tomaron en consideración varios diagnósticos diferenciales como dermatitis alérgica de contacto debido a la distribución de las lesiones, su evolución rápida y los hallazgos histológicos más específicos del EM. Aunque no se realizaron pruebas de parche con litio, este caso destaca por ser el primero reportado de EM tras una quemadura química y exposición ocupacional al litio<sup>32</sup>.

**Fig 5.** Múltiples pápulas y placas eritematosas a rojo-púrpura con una zona central oscura en la muñeca (A) y antebrazos (B).



**Autores:** Jin Cheol Kim, Seok Young Kang, Bo Young Chung, Chun Wook Park, Hye One Kim

### Neoplasias

De acuerdo al caso clínico descrito por Solano et al, donde el EM fue la manifestación inicial de un cáncer oculto. La paciente, una mujer de 64 años, ingresó con dolor abdominal y síntomas de obstrucción intestinal. Simultáneamente, presentaba lesiones ulcerosas en mucosa oral sin causa infecciosa aparente. Se trató de forma sintomática y se realizaron estudios adicionales para esclarecer la etiología. El hallazgo de un adenocarcinoma de colon confirmó la hipótesis de EM paraneoplásico. Durante la atención médica, se administró un tratamiento oral y tópico para aliviar las lesiones orales,

incluyendo enjuagues con nistatina y lidocaína, además de prednisona sistémica. Las lesiones remitieron notablemente en pocos días, lo que ayudó a confirmar el diagnóstico<sup>33</sup>.

A nivel gastrointestinal, los estudios revelaron una masa tumoral en el colon transverso, confirmada como adenocarcinoma moderadamente diferenciado. Se realizó una resección quirúrgica que fue bien tolerada por la paciente. Esta asociación clínica entre la remisión del EM y la extirpación del tumor refuerza la idea de una relación causal. El abordaje multidisciplinario permitió tratar eficazmente tanto el cuadro dermatológico como el oncológico. La evolución clínica fue favorable y sin recurrencias posteriores. Este tipo de manifestaciones deben ser interpretadas como señales de alerta diagnóstica<sup>34</sup>.

Se han reportado más casos donde el EM como la primera manifestación clínica de neoplasias ocultas, tales como cáncer de mama, gástrico o colangiocarcinoma. En estos escenarios, el EM se comporta como un síndrome paraneoplásico: su aparición es abrupta, persiste a pesar de los tratamientos habituales, y tiende a desaparecer una vez que se aborda adecuadamente el tumor subyacente. Esta relación sugiere que el EM podría funcionar como un indicador temprano de malignidad. Se plantea la posibilidad de que ciertas células tumorales sean capaces de inducir una respuesta autoinmune que afecte tejidos epiteliales a distancia. En el caso analizado, la evolución favorable del paciente — incluyendo la desaparición de las lesiones tras el uso de corticoides y la resección del tumor— apoya esta teoría inmunológica<sup>35</sup>.



**Fig 6.** Costras en labio inferior que siguen un patrón irregular, con bordes eritematosos y zonas de escoriación.



**Autores:** Nicolás Solano<sup>1</sup>, Paulina Gutierrez , Emmanuel Parra<sup>1</sup>, Valentina Gutierrez , Salomón Ramos

### Características clínicas

El EM presenta características clínicas similares al SSJ y la NET, sin embargo, para poder diferenciarlos se ha tomado en consideración el criterio clínico, pronóstico y etiología. El criterio clínico es la base para el diagnóstico del EM, el cual evalúa cuatro ítems importantes; 1) tipo de lesión elemental; 2) topografía de las lesiones; 3) la presencia o ausencia de lesiones manifiestas en la mucosa, y 4) la presencia o ausencia de síntomas sistémicos<sup>2</sup>.

#### Lesiones cutáneas elementales

La lesión cutánea elemental más representativa del EM es la clásica lesión en diana. Estas lesiones recientes suelen medir menos de 3 cm de diámetro, presentando una morfología circular y simétrica, con bordes bien definidos. Están compuestas por al menos tres zonas morfológicas diferenciadas: generalmente incluyen un área central redondeada que muestra daño de la epidermis, como formación de vesículas, ampollas o costras, rodeada por uno o dos anillos concéntricos con alteraciones

cromáticas. El área central mencionada suele tener una coloración oscura o violácea, por lo que la lesión presenta un aspecto característico semejante a un “ojo de buey” o una diana de tiro<sup>2</sup>.

Inicialmente, las lesiones en diana pueden presentar únicamente dos zonas: una parte central más oscura y una periférica eritematosa, asemejándose a una lesión en “iris”. Sin embargo, estas lesiones pueden desarrollar hasta tres zonas de cambio de coloración. Se considera que con frecuencia cada anillo representa una etapa evolutiva distinta dentro del mismo proceso inflamatorio subyacente. Esto ayudaría a explicar por qué en algunos casos, existe la presencia de lesiones diana completamente formadas, mientras que otras lesiones se encuentran en distintas fases de maduración, dando como resultado a un patrón clínico heterogéneo o polimorfo<sup>36</sup>.

En contraste, en otros casos todas las lesiones pueden encontrarse en un mismo estadio evolutivo, configurando una presentación más homogénea o monomorfa. En el EM pueden aparecer lesiones papulosas atípicas en forma de diana, las cuales pueden coexistir con las lesiones típicas o incluso constituir la presentación cutánea predominante. Estas lesiones son elevadas, redondeadas, edematosas y palpables, con un diseño que recuerda al EM, aunque únicamente muestran dos zonas y, en ocasiones, márgenes menos definidos. Es importante diferenciarlas de las dianas atípicas planas o maculares observadas en síndromes como el de SSJ o la NET, pero que no son características del EM. Estas últimas se describen como lesiones redondeadas, no palpables, con solo dos zonas mal delimitadas y sin edema, salvo por la posible aparición central futura de una vesícula o ampolla<sup>37-38</sup>.

#### Síntomas sistémicos

La sintomatología sistémica en el EM depende en gran medida de la severidad del cuadro clínico. En su forma leve, conocida como EM menor, los signos generales suelen estar ausentes o ser tan leves que pasan desapercibidos para el paciente. Por el contrario, en el EM mayor, es común la aparición de síntomas generales más marcados que pueden presentarse antes o de manera simultánea con las lesiones cutáneas. Fiebre y fatiga intensa son los hallazgos más frecuentes, y pueden causar un malestar considerable. En algunos pacientes también se han observado dolores articulares, en ocasiones acompañados de inflamación, lo que puede limitar el movimiento y afectar las actividades cotidianas<sup>39</sup>.



Adicionalmente, aunque con menor frecuencia, se ha reportado afectación pulmonar con un cuadro clínico similar al de una neumonía atípica. Sin embargo, no está claramente establecido si esta manifestación es una extensión del propio EM o si corresponde a una infección simultánea, como la provocada por *Mycoplasma pneumoniae*. Las alteraciones más severas, como las que comprometen el funcionamiento renal, hepático o del sistema hematológico, son poco comunes, pero deben considerarse especialmente en pacientes con enfermedades subyacentes<sup>40</sup>.

**Tabla 1.** Cuadro comparativo EM MENOR, EM MAYOR, SSJ, NET

COMPARACIÓN ENTRE EM MENOR, EM MAYOR, SSJ, NET				
	Tipo de lesiones cutáneas	Distribución	Síntomas sistémicos	Factores desencadenantes
EM menor	Lesiones papulosas atípicas	Extremidades (especialmente sitios de flexión como codos, las rodillas, las muñecas, las manos), cara	Ausentes	Virus del herpes simple, Agentes infecciosos
EM mayor	Lesiones papulosas y lesiones ampollosas	Extremidades, cara	Fiebre y artralgias	Virus del herpes simple, <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , Otros virus infecciosos, con poca frecuencia fármacos
SSJ	Máculas oscuras y/o rojo oscuro con desprendimiento epidérmico y erosiones. Desprendimiento < 10% de SC	Tronco y cara	Fiebre, linfoadenopatía, hepatitis, citopenias	Fármacos, <i>Mycoplasma pneumoniae</i> y vacunas (poca frecuencia)
NET	Similar a SSJ Desprendimiento > 30% SC	Tronco, cara, cuello y otras localizaciones	Como SSJ más nefritis	Fármacos

**Autores:** Adaptado de Wolfram Hötzenecker, Christina Prins y Lars E. French



## Evolución de EM

En el eritema multiforme (EM), las lesiones cutáneas suelen aparecer rápidamente, en su mayoría dentro de las primeras 24 horas, y alcanzan su forma completa en un plazo de 72 horas. Estas lesiones suelen acompañarse de síntomas como picazón o sensación de ardor. Una vez desarrolladas, tienden a mantenerse en el mismo sitio durante al menos una semana. En la mayoría de los casos, los brotes de EM duran alrededor de dos semanas y se resuelven sin dejar secuelas. Sin embargo, en formas graves como el EM mayor, puede haber complicaciones oculares si no se brinda atención oftalmológica temprana. En algunos pacientes puede observarse hiperpigmentación o hipopigmentación residual tras la resolución de las lesiones<sup>41-42</sup>.

Pese a que la clínica del EM suele ser benigna, en los casos relacionados con el VHS son comunes las recurrencias. Es muy frecuente que los pacientes presenten brotes recurrentes con cierta estacionalidad, como en primavera. Por lo general, los pacientes con EM asociado a VHS presentan uno o dos episodios al año. Sin embargo, aquellos tratados con inmunosupresores, como corticosteroides orales, podrían experimentar brotes más frecuentes y prolongados, llegando incluso a tener entre cinco y seis episodios anuales<sup>43-44</sup>.

## CONCLUSIÓN

La sintomatología sistémica en el EM varía significativamente según la gravedad del cuadro clínico. En su presentación más leve, conocida como EM menor, los síntomas generales suelen estar ausentes o manifestarse de forma tan sutil que el paciente puede no notar ningún malestar. En cambio, el EM mayor se asocia frecuentemente con signos sistémicos más evidentes, como fiebre y astenia, que pueden presentarse antes o simultáneamente con las lesiones cutáneas, generando un notable deterioro del estado general. En ciertos casos, también se reportan artralgias, a veces acompañadas de tumefacción articular, lo que puede dificultar la movilidad y afectar la rutina diaria del paciente.

Se han descrito además casos con compromiso respiratorio, caracterizados por síntomas similares a los de una neumonía atípica. Pero, no está del todo claro si esta afectación pulmonar forma parte directa del espectro clínico del EM o si corresponde a una infección concomitante, como la causada por *Mycoplasma pneumoniae*. Aunque es poco frecuente, también pueden aparecer alteraciones en



órganos como el hígado, riñones o en el sistema hematológico, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos o con comorbilidades.

Por todo mencionado, es muy importante establecer la causa subyacente del EM, ya que su abordaje terapéutico depende en gran medida de ello. El EM puede desencadenarse por múltiples factores, incluyendo infecciones virales como el SARS-CoV-2, medicamentos como el litio, e incluso como manifestación paraneoplásica en algunos tipos de cáncer, como el adenocarcinoma de colon. Identificar el agente causal permite no solo orientar el tratamiento de forma más eficaz, sino también prevenir recurrencias y detectar condiciones potencialmente graves que podrían pasar desapercibidas si se considera al EM como una entidad aislada.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hattori S, Miyagawa F, Fukuda K, Ogawa K, Asada H. Erythema multiforme major in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Acta Derm Venereol*. 2021;101(12):165.
2. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L: Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Dermatology*. Fourth Edition. Elsevier, China; 2018.
3. Kim JJ, Lee JK. Neonatal erythema multiforme associated with a rotavirus infection: a case report. *World J Clin Cases*. 2023;11(24):5749.
4. Rani Y, Hegde S, Patil B. Herpes associated erythema multiforme. *World J Pharm Res*. 2024;13(21):1277-82.
5. Noviello M, Lorentino F, Xue E, Racca S, Furnari G, Valtolina V, et al. Human herpesvirus 6-specific T-cell immunity in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Blood Adv*. 2023;7(18):5446-57.
6. Nicoli F, Clave E, Wanke K, von Braun A, Bondet V, Alanio C, et al. Primary immune responses are negatively impacted by persistent herpesvirus infections in older people: results from an observational study on healthy subjects and a vaccination trial on subjects aged more than 70 years old. *EBioMedicine*. 2022;76.
7. Fukunaga K, Tsukagoshi E, Kurata M, Mizukawa Y, Niihara H, Morita E, et al. Differential effects of HLA-B\* 15: 11 and HLA-A\* 31: 01 on carbamazepine-induced cutaneous adverse reactions. *J Investig Dermatol*. 2024;144(4):908-911.



8. Volkers SM, Meisel C, Terhorst-Molawi D, Burbach GJ, Schürmann D, Suttorp N, Sander LE. Clonal expansion of CD4+ CD8+ T cells in an adult patient with *Mycoplasma pneumoniae*-associated Erythema multiforme majus. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2021;17(1):17.
9. Daneshpooy S, Duffy RF, Joneja U, Heymann WR. Erythema multiforme with unique dyshidrosiform presentation. *Int J Dermatol*. 2023;62(1).
10. Damevska K, Vassileva S, Kostadinova-Kunovska S. Erythema Multiforme, Stevens–Johnson Syndrome, and Toxic Epidermal Necrolysis. In: *Atlas of Dermatology, Dermatopathology and Venereology: Inflammatory Dermatoses*. Cham: Springer International Publishing; 2021. p. 1089-1099.
11. Messina F, Fagotto L, Caroppo F, Salmaso R, Belloni Fortina A. Can erythema multiforme be an immune sequela of IgM nephropathy? A case report. *Ital J Pediatr*. 2022;48(1):181.
12. Morgado-Carrasco D, Mascaró JM Jr. Hallazgos de inmunofluorescencia indirecta en una paciente con lupus eritematoso cutáneo de tipo necrólisis epidérmica tóxica. *Actas Dermosifilogr*. 2022;113(9):905–6.
13. Yousefian M, Khadivi A. Occurrence of erythema multiforme following COVID-19 vaccination: a review. *Clin Exp Vaccine Res*. 2023;12(2):87.
14. Ricles V, Ahmed S, Trautz A, Braden MM, Erickson-Parsons L, Krakowski AC. Erythema multiforme in a child with *Mycoplasma*-associated infection. *J Pediatr*. 2023;257:113847.
15. Lança A, Bernardo M, Pinto S. Paediatric erythema multiforme: not every bullous rash is chickenpox. *BMJ Case Rep*. 2021;14(12):e246520.
16. Kim JJ, Lee JK. Neonatal erythema multiforme associated with a rotavirus infection: a case report. *World J Clin Cases*. 2023;11(24):5749–54.
17. Lazarević VV. Erythema multiforme: distinguishing hypersensitivity reactions, drug allergy, or herpes simplex infection. *Explor Immunol*. 2025;5:1003188.
18. Leung AK, Lam JM, Barankin B, Leong KF, Hon KL. Erythema infectiosum: a narrative review. *Curr Pediatr Rev*. 2024;20(4):462–71.



19. Zengin HB, Pukhalskaya T, Smoller BR. Role of CD123(+) plasmacytoid dendritic cells in etiologically different variants of erythema multiforme: a monocentric retrospective study. *Dermatopathology*. 2021;8(2):89–96.
20. Huyen TT, Phuong PTM, Lan PT, Vinh NTH. Serum concentrations of some T-helper1-derived cytokines in generalized erythema multiforme. *Open Access Maced J Med Sci*. 2023;11(B):665–70.
21. Zengin HB, Pukhalskaya T, Smoller BR. Role of CD123(+) plasmacytoid dendritic cells in etiologically different variants of erythema multiforme: a monocentric retrospective study. *Dermatopathology*. 2021;8(2):89–96.
22. Mawhirt S.L., Frankel D., Diaz A.M. Cutaneous manifestations in adult patients with COVID-19 and dermatologic conditions related to the COVID-19 pandemic in health care workers. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020;20(12):75. doi: 10.1007/s11882-020-00974-w.
23. Marzano A.V., Cassano N., Genovese G., Moltrasio C., Vena G.A. Cutaneous manifestations in patients with COVID-19: a preliminary review of an emerging issue. *Br J Dermatol*. 2020;183(3):431–442. doi: 10.1111/bjd.19264.
24. Català A., Galván-Casas C., Carretero-Hernández G., et al. Maculopapular eruptions associated to COVID-19: a subanalysis of the COVID-Piel study. *Dermatol Ther*. 2020;33(6) doi: 10.1111/dth.14170.
25. Bennardo L, Nisticò SP, Dastoli S, Provenzano E, Napolitano M, Silvestri M, et al. Erythema multiforme and COVID-19: what do we know? *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(8):828.
26. Kobyashi Y, Adachi T, Arakawa H, Takeuchi M, Inazumi T. Erythema multiforme following vaccination for SARS-CoV-2: report of a case and review of the literature – secondary publication. *Australas J Dermatol*. 2022;10–1111. doi:10.1111/ajd.13958.
27. Huynh T, Sanchez-Flores X, Yau J, Huang JT. Cutaneous manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23(3):277–86.
28. Mosina, P. C., Barabini, L., Crowe, C., Flores, R., Giacchetti, A., Larralde, M., ... & Scacchi, F. ACTUALIZACIÓN MANIFESTACIONES CUTÁNEAS DE COVID-19.



29. Bouabdella S, Benkaraache M, Almheirat Y, Zizi N, Dikhaye S. Erythema multiforme eruption due to SARS-CoV-2: case report. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021;68:102601. doi:10.1016/j.amsu.2021.102601.
30. Ambur AB, Mammino J, Nathoo R. Recurrent erythema multiforme induced by the combination of pembrolizumab and radiation. *Cureus*. 2021;13(11):e19202. doi:10.7759/cureus.19202
31. Silvi G, Rosi E, Scandagli I, Di Cesare A, Prignano F. Erythema multiforme as a rare skin manifestation during pembrolizumab treatment: a case report and literature review. *J Chemother*. 2025;:1–5.
32. Kim JC, Kang SY, Chung BY, Park CW, Kim HO. Case report: erythema multiforme induced by lithium contact. *Ann Dermatol*. 2023;35(Suppl 2):S225.
33. Solano N, Gutierrez P, Parra E, Gutierrez V, Ramos S. Eritema multiforme como manifestación paraneoplásica de un adenocarcinoma de colon. *Int J Interdiscip Dent*. 2022;15(1):84-6.
34. Costantini, M. S., Loriente, D. M., Alfaro, C. T., & Della Giovanna, P. S. (2024). Síndrome multiorgánico autoinmune paraneoplásico desencadenado por radioterapia. *Dermatología Argentina*, 30(2), 95-98.
35. Villegas-Blanco YA, Sáenz AM, Ball E. Síndromes paraneoplásicos: la importancia de la dermatología clínica. *Dermatol Venez*. 2023;61(1).
36. Ferro AA, Palacio C, Mazzotta MM, Zalazar EV, Cabalier ME. Consideración del espectro de eritema multiforme en la era de la polimedication. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*. 2022;79(Supl JIC XXIII).
37. Pereira, R. L., Pereira, M. O., Ferreira, C., & Neves, I. (2024, November). Eritema multiforme mayor/síndrome de Stevens-Johnson: un desafío diagnóstico. In *Anales de pediatría* (Vol. 101, No. 5, pp. 361-363). Elsevier Doyma.
38. Falconí Chávez DS. Síndrome de Steven-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica: revisión bibliográfica actualizada. 2023.



39. Gungor T, Gumru S, Gumru B. Erythema multiforme: a retrospective study of etiologies, clinical manifestations, and treatments. *J Dent Sci*. 2024;19(4):2295–2304.
40. Fan X, Luo Y, Lu J, Xu J, Chen Q, Guo H, Jin P. Erythema multiforme major associated with community-acquired pneumonia: lessons from a case report. *Front Pediatr*. 2021;9:698261.
41. Zhu Q, Wang D, Peng D, Xuan X, Zhang G. Erythema multiforme caused by varicella-zoster virus: a case report. *SAGE Open Med Case Rep*. 2022;10:2050313X221127657. doi:10.1177/2050313X221127657.
42. Senger B, Memar SA, Ahmann A, Houser JJ, Doughty-McDonald L, Ahmann A. Dermatologic and ophthalmologic treatment of erythema multiforme major: a case report. *Cureus*. 2021;13(12):e20414. doi:10.7759/cureus.20414.
43. Aydin SA, Metbulut AP, Mısırlıoğlu ED, Metin A. Use of valacyclovir prophylaxis in herpes virus-associated recurrent erythema multiforme cases. *Turk Cocuk Hast Derg*. 2023;17(2):166–70.
44. Cantero, M. F., Emma, Y., Giangualano, E., García, S., & Aloise, I. (2022). Eritema multiforme mayor asociado a infección por virus herpes simple. *Dermatología Argentina*, 28(2), 89-91.

