

<https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v69i4.10625>

Eritema pigmentado fijo

Fixed drug eruption.

Edwin Daniel Maldonado Domínguez,¹ Wendoline Almeida Vega,¹ Víctor Fernando Muñoz Estrada,² Alejandra Alcántara Cárdenas³

Resumen

ANTECEDENTES: El eritema pigmentado fijo es una reacción de hipersensibilidad cutánea caracterizada por una o varias máculas circulares eritematosas o violáceas con un centro gris oscuro, bien delimitadas, tras la exposición a un agente externo específico, generalmente, farmacológico. Puede sobrevenir en todas las edades, incluidos niños y ancianos, pero es más frecuente en adultos jóvenes.

OBJETIVO: Establecer los agentes etiológicos más frecuentes, mecanismo fisiopatológico, genes asociados, clínica, diagnóstico y tratamiento del eritema pigmentado fijo.

METODOLOGÍA: Búsqueda en la plataforma PubMed de artículos publicados entre 1987 y 2024. Se utilizaron las palabras clave: *fixed drug eruption* y *drug hypersensitivity*.

RESULTADOS: Se incluyeron 44 artículos relevantes. Más de 100 medicamentos se han documentado como causa de eritema pigmentado fijo; sin embargo, los más implicados son los antibióticos (trimetoprima-sulfametoxazol), antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y paracetamol. Se considera una reacción de hipersensibilidad tipo IVc cuando los linfocitos T CD8+ tienen un papel importante. El diagnóstico oportuno y el retiro del agente causal son de suma importancia porque hasta el 49% de los pacientes con enfermedad recurrente reportan un incremento en el tamaño, cantidad o severidad de su reacción con cada reexposición.

CONCLUSIONES: El eritema pigmentado fijo es una farmacodermia de alivio espontáneo. La trimetoprima-sulfametoxazol y los AINEs son los principales desencadenantes. Su morfología va desde una única lesión hiperpigmentada hasta formas severas que ponen en riesgo la vida. Para su tratamiento es decisiva la identificación del fármaco causal y su suspensión para evitar futuras recurrencias.

PALABRAS CLAVE: Eritema pigmentado fijo; hipersensibilidad a medicamentos; trimetoprima-sulfametoxazol; antiinflamatorios no esteroideos; paracetamol.

Abstract

BACKGROUND: *Fixed drug eruption* is a hypersensitivity skin reaction characterized by the appearance of one or more well-defined erythematous or violaceous circular macules with a dark gray center, after exposure to a specific external agent, usually pharmacological. It can occur in all ages, including children and elderly, but it is more frequent in young adults.

OBJECTIVE: To establish the most frequent etiological agents, pathophysiological mechanism, associated genes, clinical features, diagnosis and treatment of fixed drug eruption.

METHODOLOGY: A search was conducted on the PubMed platform for articles published between 1987 and 2024 using the keywords *fixed drug eruption* and *drug hypersensitivity*.

RESULTS: Forty-four relevant articles were included. More than 100 drugs have been documented as a cause of fixed drug eruption; however, the most frequently involved are antibiotics (trimethoprim-sulfamethoxazole), non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and paracetamol. It is considered a type IVc hypersensitivity reaction in which CD8+ T cells play an important role. An opportune diagnosis and withdrawal of the

¹ Residente de tercer año de dermatología.

² Jefe del servicio de Dermatología y Micología.

³ Médico pasante del servicio social. Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud (CIDOCS), Hospital Civil de Culiacán, Universidad Autónoma de Sinaloa, Culiacán, Sinaloa, México.

ORCID

<https://orcid.org/0000-0002-1916-342X>

<https://orcid.org/0009-0006-1198-8087>

<https://orcid.org/0000-0001-6410-3912>

<https://orcid.org/0009-0001-7185-8966>

Recibido: noviembre 2024

Aceptado: febrero 2025

Correspondencia

Alejandra Alcántara Cárdenas
alejandraalcantara99@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:

Maldonado-Domínguez ED, Almeida-Vega W, Muñoz-Estrada VF, Alcántara-Cárdenas A. Eritema pigmentado fijo. *Dermatol Rev Mex* 2025; 69 (4): 478-489.

causal agent are very important, because up to 49% of patients with recurrent disease report an increase in the size, number or severity of their reaction with each re-exposure.

CONCLUSIONS: Fixed drug eruption is a self-limiting pharmacodermis, with trimethoprim-sulfamethoxazole and NSAIDs being the main triggers. Its morphology ranges from a single hyperpigmented lesion to severe forms that compromise life. For its treatment, it is essential to identify the causal drug and discontinue it to avoid future recurrences.

KEYWORDS: Fixed drug eruption; Drug hypersensitivity; Trimethoprim-sulfamethoxazole; Non-steroidal anti-inflammatory drugs; Paracetamol.

ANTECEDENTES

El eritema pigmentado fijo es una reacción de hipersensibilidad cutánea caracterizada por máculas o placas eritematosas o eritematovioláceas únicas o múltiples con o sin centro gris oscuro, que deja una pigmentación posinflamatoria gris oscuro al eliminar el desencadenante. La erupción tiende a reaparecer en el mismo sitio al volver a exponerse al agente agresor. El eritema pigmentado fijo es causado únicamente por agentes exógenos. No ocurre espontáneamente ni después de infecciones.¹

Descrito por primera vez por Bourns en Inglaterra en 1889, el término eritema pigmentado fijo lo acuñó el francés Brocq en 1894 para describir una reacción a la antipirina.²

De acuerdo con la clasificación de Gell y Coombs, se considera una reacción de hipersensibilidad tipo IVc en la que los linfocitos T CD8+ desempeñan un papel importante. Por lo general, el diagnóstico es clínico. Sin embargo, en ocasiones, identificar el fármaco causante requiere una evaluación adicional, como una prueba de parche o de provocación.³ Las lesiones con frecuencia se confunden con picaduras de insecto,

urticaria, eritema multiforme o farmacodermias graves, como el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica, por lo que es importante el reconocimiento de esta enfermedad.

Su prevalencia exacta se desconoce porque está influida por el área geográfica y la población examinada. En adultos, el eritema pigmentado fijo representa el 18.7% de las reacciones cutáneas por fármacos,⁴ mientras que en la edad pediátrica se estima que representa entre el 14 y el 22%;⁵ sin embargo, un estudio reciente identificó al eritema pigmentado fijo como la reacción cutánea a fármacos más común (49.2% de los casos).⁶

Puede sobrevenir en todas las edades, incluidos niños y ancianos, pero es más frecuente en adultos jóvenes y de mediana edad, sin predisposición de sexo, con edades promedio reportadas de 35 a 60 años.⁷ En la edad pediátrica ha habido informes de que el eritema pigmentado fijo ocurre con más frecuencia en niños que en niñas.⁸

METODOLOGÍA

Búsqueda en la plataforma PubMed de artículos publicados entre 1987 y 2024 con las palabras clave *fixed drug eruption* y *drug hypersensitivity*.

RESULTADOS

Se incluyeron 44 artículos relevantes.

Agentes etiológicos

La mayoría de los casos de eritema pigmentado fijo ocurren con medicamentos administrados por vía oral en lugar de inyectados. Las lesiones aparecen después de que los pacientes susceptibles se sensibilizan a un fármaco en particular. Se cree que esta sensibilización ocurre más fácilmente en pacientes que reciben los fármacos de forma intermitente que en los que los reciben de forma continua. Por tanto, el periodo necesario para la sensibilización es muy variable y varía entre unas pocas semanas y varios años. Después de cada exacerbación, algunas lesiones de eritema pigmentado fijo no recurren a pesar de la administración del fármaco causante, lo que se conoce como periodo resistente. La duración de este periodo también es variable, desde unas pocas semanas hasta varios meses.⁹

Más de 100 medicamentos se han documentado como causa de eritema pigmentado fijo;³ sin embargo, los implicados con más frecuencia son los antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos y paracetamol.¹⁰

Antibióticos: son el principal grupo de fármacos responsables de eritema pigmentado fijo. El trimetoprim-sulfametoxazol es, quizá, el agente etiológico mejor descrito como causa de eritema pigmentado fijo y se cree que el sulfametoxazol es la contraparte más reactiva.^{11,12,13} En la edad pediátrica también se reportan como el principal agente etiológico, principalmente sulfonamidas (65% de los antibióticos), seguidas de betalactámicos (23.3%).⁸

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): al ser uno de los grupos de fármacos más prescritos mundialmente, los AINEs son los más asociados con eritema pigmentado fijo. Un estudio

retrospectivo de 134 pacientes con eritema pigmentado fijo, efectuado en Corea, los identificó como el agente etiológico en el 71% de los casos.¹⁴ Aunque los inhibidores específicos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) se consideran una alternativa segura en pacientes con intolerancia a los AINEs clásicos, algunos de ellos, como celecoxib, también se han asociado con eritema pigmentado fijo.¹⁵

También existen reportes aislados con anticuerpos monoclonales (adalimumab y dupilumab),^{16,17} belladona, griseofulvina, fenobarbital, alopurinol, albendazol, alprazolam, sildenafil, ketoconazol, ivermectina, terbinafina, itraconazol, diaminodifenil sulfona, rifampicina, atorvastatina, carbamazepina, fosfomicina, paroxetina, aciclovir, ambroxol, ceftriaxona, fluconazol, isotretinoína, nifedipino, nimesulida, omeprazol, orlistat, ebastina, isoniazida, loratadina, metformina, ranitidina, fluoxetina¹⁸ y codeína.¹⁵

Por lo general, sólo hay un fármaco causante (monosensibilidad). En ocasiones, varios fármacos pueden inducir eritema pigmentado fijo en el mismo paciente (multisensibilidad). La razón más común de multisensibilidad es la reactividad cruzada entre fármacos químicamente relacionados, como las tetraciclinas.¹⁹

Algunos agentes etiológicos no farmacológicos también pueden precipitar exacerbaciones de lesiones de eritema pigmentado fijo: luz ultravioleta,²⁰ alcohol,²¹ vacunas (incluida la anti-COVID-19)²² y drogas (éxtasis y cocaína).^{18,23}

En 1996 Kelso²⁴ introdujo el término erupción fija por alimentos (*fixed food eruption*) cuando describió un caso de lesiones inducidas por la ingestión de fresas. Desde entonces se han reportado casos asociados con cacahuete, nuez de la India, papas fritas con queso, lentejas, espárragos, agua tónica (por su contenido de quinina), pescado, mariscos y colorantes amarillos.²⁵

El **Cuadro 1** enlista los fármacos implicados con más frecuencia en el eritema pigmentado fijo.

Mecanismo fisiopatológico

El eritema pigmentado fijo es una reacción de hipersensibilidad retardada de tipo IVc que ocurre después de la administración de un medicamento causante.² Aunque la fisiopatología no se conoce del todo, hay evidencia de que el proceso es mediado, principalmente, por linfocitos T CD8+. El agente externo actúa como un hapteno que se une a los queratinocitos basales, lo que inicia una respuesta inflamatoria. Existe una rápida regulación positiva de la expresión de la molécula de adhesión endotelial 1 (ICAM-1) en los queratinocitos intralesionales, lo que conduce a la estimulación de linfocitos T

intraepidérmicos. Los linfocitos T CD8+ liberan citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral (TNF) alfa e interferón gamma, lo que provoca daño local, mientras que los linfocitos T CD4+ frenan la respuesta inflamatoria a través de la liberación de interleucina (IL) 10. La lesión inicial tarda entre una y dos semanas en manifestarse. Una vez que se suspende el agente causal, el hapteno ya no está presente y la respuesta inflamatoria desaparece; sin embargo, la producción local de IL-15 resulta en la formación de linfocitos T CD8+ de memoria en la epidermis. Estos linfocitos T CD8+ de memoria se mantienen en altas concentraciones en la capa basal por periodos prolongados, incluso en ausencia de la estimulación por el antígeno. Cuando existe una reexposición al medicamento, los linfocitos T CD8+ de memoria se activan, lo que favorece la reaparición de las manifestaciones clínicas, entre 30 minutos y 8 horas después del contacto con el agente causal.²⁶ **Figura 1**

Cuadro 1. Medicamentos más frecuentes causales de eritema pigmentado fijo

Causas	Porcentaje
<ul style="list-style-type: none"> ● Antibióticos ● Trimetoprim-sulfametoxazol^{12,13,14} ● Tetraciclinas¹⁴ ● Ciprofloxacina^{14,15} ● Levofloxacina^{14,15} ● Metronidazol¹³ ● Amoxicilina^{13,15} ● Ampicilina¹³ ● Eritromicina¹³ ● Doxiciclina¹⁵ 	15.8-80.6 ^{14,15,42}
Antiinflamatorios no esteroideos <ul style="list-style-type: none"> ● Ácido mefenámico^{14,15} ● Ibuprofeno¹⁴ ● Meloxicam¹⁴ ● Piroxicam^{14,15} ● Fenilbutazona¹³ ● Ácido acetilsalicílico^{13,15} ● Diclofenaco¹³ ● Indometacina¹³ ● Naproxeno¹⁸ ● Ketorolaco¹⁸ ● Celecoxib¹⁵ 	20.8-71.1 ^{14,15,42}
Paracetamol ^{13,14,15}	17.1-23.7 ^{14,15}
Antineoplásicos <ul style="list-style-type: none"> ● Docetaxel¹⁴ ● Sorafenib¹⁴ ● Sunitinib¹⁴ 	7.9 ¹⁴

En cuanto a los agentes no medicamentosos, la hipótesis es que éstos provocan una degranulación directa de mastocitos, lo que conduce a una rápida liberación local de citocinas preformadas, como el TNF y, por tanto, sirven como estímulo inicial para reactivar las células T de memoria en lesiones antiguas de eritema pigmentado fijo.²⁷

Genética

Se ha informado la aparición de lesiones de eritema pigmentado fijo con el mismo fármaco en familiares directos, lo que indica que puede haber un componente genético. Se han encontrado asociaciones específicas entre los genes del antígeno leucocitario humano y el eritema pigmentado fijo inducido por ciertos fármacos. Por ejemplo, se encontró que el haplotipo HLA-A30 B13 Cw6 es significativamente más frecuente en pacientes con eritema pigmentado fijo secundario a trimetoprima-sulfametoxazol que en pacientes de control sanos, mientras que

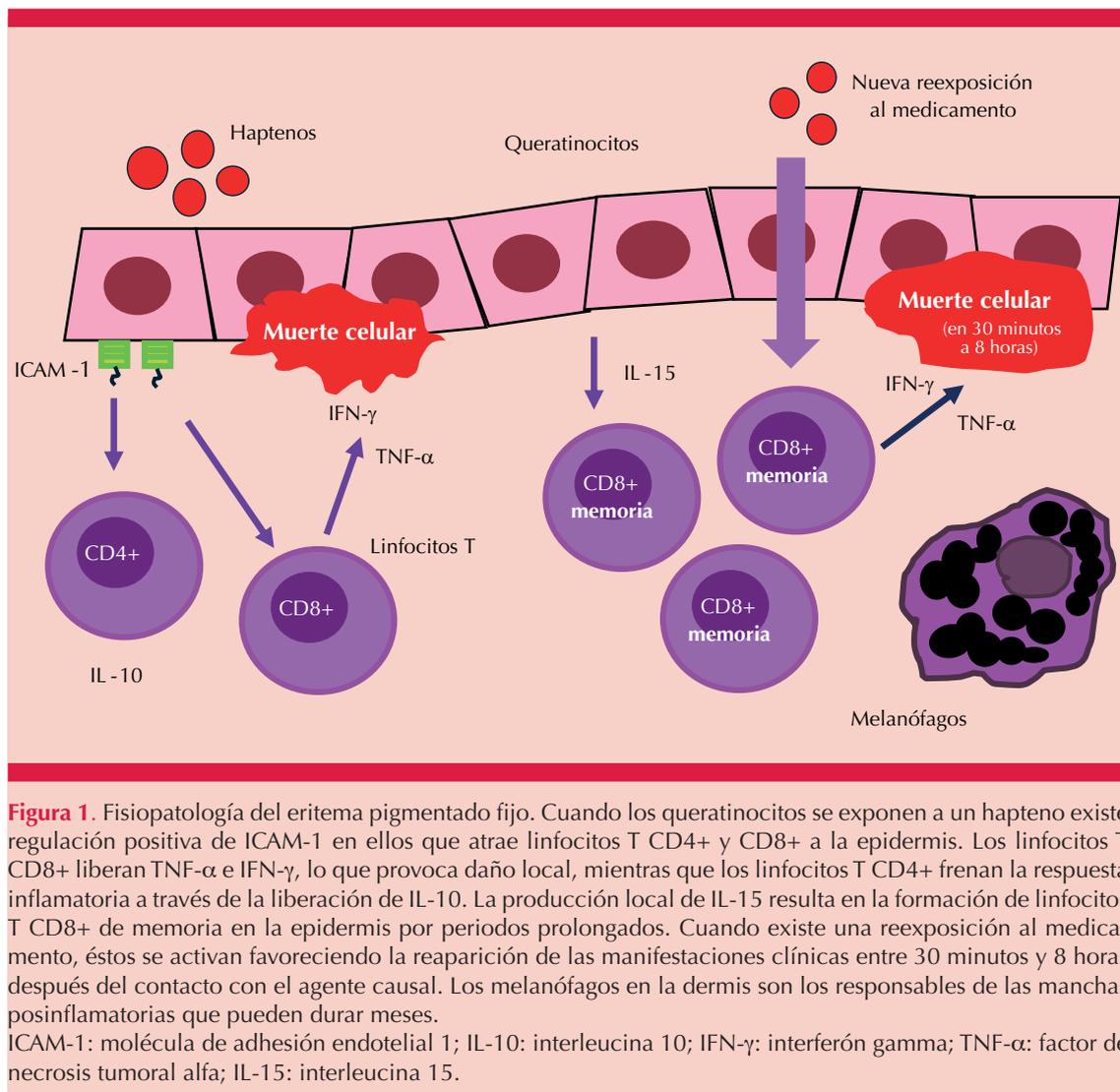


Figura 1. Fisiopatología del eritema pigmentado fijo. Cuando los queratinocitos se exponen a un hapteno existe regulación positiva de ICAM-1 en ellos que atrae linfocitos T CD4+ y CD8+ a la epidermis. Los linfocitos T CD8+ liberan TNF-α e IFN-γ, lo que provoca daño local, mientras que los linfocitos T CD4+ frenan la respuesta inflamatoria a través de la liberación de IL-10. La producción local de IL-15 resulta en la formación de linfocitos T CD8+ de memoria en la epidermis por periodos prolongados. Cuando existe una reexposición al medicamento, éstos se activan favoreciendo la reaparición de las manifestaciones clínicas entre 30 minutos y 8 horas después del contacto con el agente causal. Los melanóforos en la dermis son los responsables de las manchas posinflamatorias que pueden durar meses.

ICAM-1: molécula de adhesión endotelial 1; IL-10: interleucina 10; IFN-γ: interferón gamma; TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa; IL-15: interleucina 15.

el alelo HLA-B22 se asocia con eritema pigmentado fijo inducido por feprazona.⁷

Cuadro clínico

El eritema pigmentado fijo se distingue por la aparición recurrente de lesiones bien circunscritas, circulares u ovaladas en los mismos sitios con cada administración del fármaco causante.⁹

Figura 2

En su forma clásica, las lesiones aparecen como máculas o placas de color rojo o eritemato-violáceas con un centro gris oscuro, bien delimitadas.⁵ La dermatosis puede ser solitaria, localizada a un segmento corporal o difusa. En un estudio, el 16% de los pacientes tenía una sola lesión, el 36% tenía dos a cinco lesiones y el 47% tenía más de cinco lesiones en la manifestación inicial (**Figura 3**).¹³ El eritema pigmentado fijo sobreviene hasta una semana después de la



Figura 2. Mácula eritematosa circular con centro gris claro, bien delimitada, que mide 3 x 3 cm, localizada en la pierna izquierda, en la zona externa de la rodilla.



Figura 3. A. Múltiples máculas eritemato-violáceas de límites bien definidos, de distintos tamaños, que se localizan en el abdomen, el pubis y las ingles. **B.** Máculas eritematosas con centro violáceo de límites bien definidos que confluyen formando una mancha de 10 x 3 cm en la zona interna del muslo izquierdo.

primera exposición al fármaco y, en exposiciones posteriores, entre 30 minutos y 8 horas después.³ Las manifestaciones clínicas asociadas incluyen

prurito local y ardor. La fase aguda suele durar unos días, pero la hiperpigmentación resultante puede persistir durante meses o años (**Figura 4**).⁵

Algunas lesiones evolucionan con la formación de ampollas centrales (**Figura 5**) y simulan al



Figura 4. Mácula violácea redondeada compatible con hiperpigmentación residual.

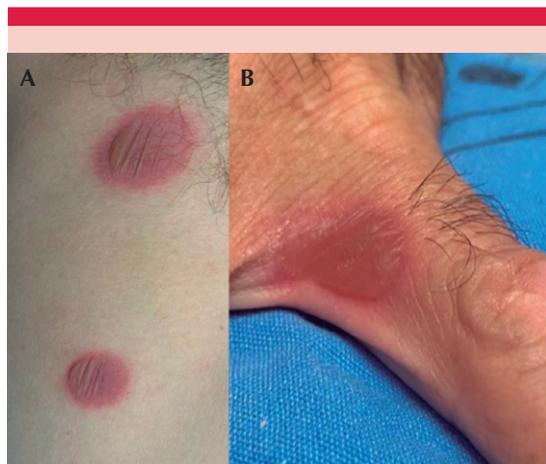


Figura 5. A. Ampollas flácidas sobre máculas eritematosas de forma anular. **B.** Ampolla flácida de contenido seroso con eritema circundante en zona la interdigital de la mano.

síndrome de Stevens-Johnson o a la necrólisis epidérmica tóxica, que son erupciones farmacológicas graves y potencialmente mortales. Las lesiones se vuelven más numerosas y graves con la exposición repetida. No suele haber síntomas sistémicos como fiebre o ataque al estado general.⁹

Las lesiones aparecen en cualquier parte del cuerpo, incluidas las superficies mucosas,⁵ sin embargo, las zonas afectadas con más frecuencia son los labios, las palmas, las plantas, el glande y las zonas de la ingle.⁹ Algunos autores informan que en las mujeres es más frecuente la afección de las extremidades, mientras que los hombres tienen mayor afectación de mucosa genital.^{1,12} En la población pediátrica el tronco está afectado en el 36% de los casos, seguido de los miembros superiores en el 29.2%. La afectación de las mucosas se reporta en el 43.7% de los pacientes; es más frecuente el daño de la mucosa genital.⁸ Las lesiones de la mucosa oral pueden manifestarse como ampollas, aftas o eritema y tienden a curarse sin pigmentación residual.²⁸ **Figura 6**

Las variantes clínicas incluyen: eritema pigmentado fijo generalizado, en el que hay múltiples



Figura 6. Erosiones en la zona del paladar duro.

lesiones que afectan dos o más segmentos corporales.²⁹ La variante no pigmentada, asociada con la pseudoefedrina, en la que hay placas eritematosas dolorosas sin hiperpigmentación residual.³⁰ Formas urticarianas, papulares, purpúricas, lineales, reticulares, psoriasiformes y tipo celulitis.³¹⁻³⁴ La variante más severa es el eritema pigmentado fijo ampolloso generalizado, que se distingue por lesiones típicas de eritema pigmentado fijo, así como por ampollas y erosiones que afectan, al menos, el 10% de la superficie corporal y tres de seis sitios anatómicos diferentes (específicamente, la cabeza y el cuello, el tronco anterior, espalda, extremidades superiores e inferiores y genitales). Con frecuencia se asocia con manifestaciones sistémicas, como malestar general, fiebre alta, náuseas y artralgias.

Debido a la distribución generalizada, la coloración oscura y el desprendimiento de la piel que se observan en el eritema pigmentado fijo ampolloso generalizado, esta afección, a menudo, se confunde clínicamente con el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica.⁷ Esta variedad de eritema pigmentado fijo puede poner en peligro la vida; se ha documentado una tasa de mortalidad del 22%.³

Diagnóstico

El diagnóstico suele ser relativamente sencillo gracias a las características clínicas y está respaldado por el antecedente de administración reciente de un fármaco y afectación del mismo sitio en sujetos con enfermedad recurrente.¹⁰ Es necesario revisar la medicación del paciente y el antecedente de fármacos consumidos. Deben incluirse los medicamentos ingeridos que son de venta libre, a base de hierbas y que se toman sólo ocasionalmente. La causa puede ser difícil de dilucidar en pacientes con múltiples medicamentos y un primer episodio.³

El estudio histopatológico, que no suele ser necesario para el diagnóstico, muestra una

dermatitis de interfaz con un infiltrado de linfocitos a lo largo de la unión dermoepidérmica y un leve infiltrado linfocítico perivascular.³⁵ A las 24-48 horas se observan los cambios típicos de las lesiones de eritema pigmentado fijo que consisten en degeneración hidrópica de la capa basal y exocitosis extensa de células linfoides. La extensión del daño epidérmico varía desde una necrosis epidérmica confluyente que se asemeja a una necrólisis epidérmica tóxica hasta una epidermis espongiótica.⁹ En lesiones tardías se observan melanóforos en la dermis reticular.³⁵

Identificación del agente causal

La prueba de provocación es el patrón de referencia en el diagnóstico del eritema pigmentado fijo; consiste en dar una dosis subterapéutica (por ejemplo, 1/8 de tableta) e ir incrementado cada 12 a 24 horas hasta conseguir la dosis habitual. La aparición de lesiones entre 10 minutos y 18 horas después de la administración se considera un resultado positivo. El momento óptimo para la provocación sistémica no está definido, pero es recomendable esperar, al menos, cuatro semanas después del alivio de los signos y síntomas para evitar resultados falsos negativos. En los casos en que se trate de varios medicamentos, debe probarse un medicamento a la vez; se comienza con el agente menos sospechoso. Si no se produce ninguna reacción, la prueba es negativa y el medicamento se considera seguro de administrar.² Una contraindicación absoluta para la prueba de provocación es haber cursado con eritema pigmentado fijo ampolloso generalizado u otras reacciones cutáneas severas, como síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome DRESS o pustulosis exantemática generalizada aguda.³⁶

La prueba de parche con el fármaco presuntamente responsable es otro método diagnóstico alternativo, especialmente en niños y en casos de eritema pigmentado fijo ampolloso generalizado. La prueba se realiza en una lesión

antigua de eritema pigmentado fijo; se utiliza la piel sana como control. El mayor inconveniente es que estas pruebas no están estandarizadas y no tienen la misma sensibilidad con todos los medicamentos; además, es posible que no sea el fármaco en sí el alérgeno causante, sino su metabolito, por lo que la prueba puede derivar en un resultado falsamente negativo. Los medicamentos con los que se ha documentado mayor positividad son paracetamol, antibióticos betalactámicos, imidazoles, antiinflamatorios no esteroideos y medios de contraste iodados.³⁷ En general, el medicamento se diluye en petrolato o agua a una concentración de 0.5-30%, con una primera lectura a las 48 horas y una segunda a las 96 horas. Una prueba se considera positiva si la piel reacciona con la formación de eritema, edema, vesículas o ampollas.³⁸

Otro método, no siempre disponible en todos los centros, es la prueba de transformación de linfocitos, cuyo objetivo es medir la reacción de células T sensibilizadas en respuesta a la adición *in vitro* del fármaco. Esta prueba se utiliza, principalmente, para confirmar reacciones de hipersensibilidad a medicamentos, con una sensibilidad del 60 al 70%. En cuanto al eritema pigmentado fijo, existen reportes de casos en los que ha sido diagnóstico en casos específicos de eritema pigmentado fijo causado por alopurinol o fluconazol.³

Diagnóstico diferencial

Cuando existe daño oral o genital debe hacerse diagnóstico diferencial con pénfigo vulgar, estomatitis aftosa, síndrome de Behçet, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson-necrólisis epidérmica tóxica y liquen plano erosivo.³⁹ El eritema pigmentado fijo se parece al eritema multiforme; sin embargo, el primero tiende a ser más localizado, aparece como máculas de forma ovalada y no contiene el halo edematoso característico asociado con el eritema multiforme o las típicas lesiones en diana.³ Otros diagnósticos

diferenciales son liquen plano, síndrome de Stevens-Johnson-necrólisis epidérmica tóxica, eritema anular centrífugo, pitiriasis rosada y enfermedad injerto contra huésped. En la forma generalizada, las lesiones pigmentadas residuales pueden confundirse con eritema discrómico *perstans*.³⁹

En el estudio histopatológico, los principales diagnósticos diferenciales son otras enfermedades cutáneas con un patrón de reacción liquenoide, como eritema multiforme o lupus eritematoso. Cuando existe daño epidérmico extenso se debe excluir necrólisis epidérmica tóxica.³⁵

Tratamiento y pronóstico

El diagnóstico oportuno y el retiro del agente causal son de suma importancia, porque hasta el 49% de los pacientes con enfermedad recurrente reportan un incremento en el tamaño, cantidad o severidad de su reacción con cada reexposición.⁴⁰ La primera medida es evitar estrictamente el fármaco causante y los que pueden originar reacción cruzada.²

Por lo general, el eritema pigmentado fijo es de alivio espontáneo. Muchos pacientes no requieren tratamiento. En los pacientes con dolor local o prurito pueden administrarse ciclos de corticosteroides tópicos de mediana-alta potencia durante tres a cuatro semanas y antihistamínicos vía oral.^{14,41}

La mayoría de los pacientes se recuperan en pocos días a semanas. Un estudio demostró que el 50% de los pacientes se recuperan a los 10 días después de suspender el agente causal.⁴²

El tratamiento principal del eritema pigmentado fijo generalizado y el ampollado generalizado es la eliminación del fármaco causante, junto con medidas de soporte. No se ha demostrado que los corticosteroides orales en dosis altas sean efectivos, pero a menudo se administran.³ En

un caso de eritema pigmentado fijo ampollado generalizado secundario a ibuprofeno se utilizó con éxito ciclosporina a dosis de 5 mg/kg/día durante cinco días y disminución gradual, con suspensión a las dos semanas, por lo que podría ser otra opción en casos resistentes.⁴³ La duración media de la enfermedad antes del diagnóstico es de, aproximadamente, 1.9 años (límites: 1-20 años).¹⁴

En algunos pacientes el eritema pigmentado fijo se cura de manera espontánea después de varios años, a pesar de la administración continua del fármaco causante. Esto puede indicar que estos pacientes se han desensibilizado espontáneamente al fármaco causante.⁹ En este contexto, Kelso y Keating reportaron un caso de desensibilización exitosa a alopurinol con un esquema de dosis bajas e incrementos graduales, en conjunto con dosis bajas de prednisolona, sin recurrencias de las lesiones de eritema pigmentado fijo al reintroducir el fármaco.⁴⁴ Sin embargo, la recomendación es que los pacientes eviten el medicamento en el futuro. Además, debe educarse acerca de los nombres comerciales y las posibles reactividades cruzadas.¹⁰

CONCLUSIONES

El eritema pigmentado fijo es una farmacodermia de alivio espontáneo. La trimetoprima-sulfametoxazol y los AINEs son los principales desencadenantes. La morfología de las lesiones puede llegar a ser variable, desde una única lesión hiperpigmentada hasta formas severas, como el eritema pigmentado fijo ampollado generalizado que puede poner en riesgo la vida. Es decisivo identificar el fármaco responsable por medio de la historia clínica detallada y, en caso de duda, hacer uso de métodos diagnósticos, como la prueba de provocación, para evitar futuras reexposiciones y recurrencias. Si bien la evolución suele ser benigna, la persistencia de hiperpigmentación suele afectar la calidad de vida, lo que resalta la importancia de educar al

paciente para evitar exposiciones repetidas al fármaco relacionado con esta enfermedad.

REFERENCIAS

- Sangolli PM, George NM. Fixed eruptions: Drug, food, and what more? *Clin Dermatol Rev* 2024; 8: 7-13. https://doi.org/10.4103/cdr.cdr_79_22
- Patel S, John AM, Handler MZ, et al. Fixed drug eruptions: An update, emphasizing the potentially lethal generalized bullous fixed drug eruption. *Am J Clin Dermatol* 2020; 21: 393-399. <https://doi.org/10.1007/s40257-020-00505-3>
- Ozkaya E. Fixed drug eruption: state of the art. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6: 181-188. <https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2007.06491.x>
- Hazarika N, Dhamija P, Upadhyaya A, et al. Fixed drug eruption - Experience from a tertiary care center in Uttarakhnad. *Indian J Pharmacol* 2023; 55: 270-271. https://doi.org/10.4103/ijp.ijp_177_23
- Nguyen E, Gabel CK, Yu J. Pediatric drug eruptions. *Clin Dermatol* 2020; 38: 629-640. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2020.06.014>
- Jain S, Katiyar P, Suvirya S, et al. Study of therapeutic outcome and monitoring of adverse drug reactions (ADRs) in patients coming to outdoor patient department (OPD) of dermatology, venerology and leprosy in Tertiary care Hospital of Northern India. *Int J Pharm Sci Res* 2020; 11: 474-488. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.11\(1\).474-88](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.11(1).474-88)
- Anderson HJ, Lee JB. A review of fixed drug eruption with a special focus on generalized bullous fixed drug eruption. *Medicina (Kaunas)* 2021; 57: 925. <https://doi.org/10.3390/medicina57090925>
- Mathieu A, de Grandmont M, Fernandes CL, et al. Triggers, clinical manifestations and assessment of paediatric fixed drug eruptions: A systematic review of the literature. *Contact Dermatitis* 2024; 90: 343-349. <https://doi.org/10.1111/cod.14500>
- Mizukawa Y, Shiohara T. Fixed drug eruption: a prototypic disorder mediated by effector memory T cells. *Curr Allergy Asthma Rep* 2009; 9: 71-77. <https://doi.org/10.1007/s11882-009-0011-8>
- McClatchy J, Yap T, Nirenberg A, et al. Fixed drug eruptions - the common and novel culprits since 2000. *J Dtsch Dermatol Ges* 2022; 20: 1289-1302. <https://doi.org/10.1111/ddg.14870>
- Ozkaya-Bayazit E, Bayazit H, Ozarmagan G. Topical provocation in 27 cases of cotrimoxazole-induced fixed drug eruption. *Contact Dermatitis* 1999 41: 185-189. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1999.tb06127.x>
- Muñoz EVF, Valenzuela PGA. Eritema pigmentado fijo genital. Estudio de 69 casos. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2011; 20: 91-99.
- Mahboob A, Haroon TS. Drugs causing fixed eruptions: a study of 450 cases. *Int J Dermatol* 1998; 37: 833-838. <https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.1998.00451.x>
- Jung JW, Cho SH, Kim KH, et al. Clinical features of fixed drug eruption at a tertiary hospital in Korea. *Allergy Asthma Immunol Res* 2014; 6: 415-420. <https://doi.org/10.4168/aaair.2014.6.5.415>
- Ben Fadhel N, Chaabane A, Ammar H, et al. Clinical features, culprit drugs, and allergology workup in 41 cases of fixed drug eruption. *Contact Dermatitis* 2019; 81: 336-340. <https://doi.org/10.1111/cod.13351>
- Bhadresha S, Hughes AJ, McMahon L, et al. Fixed drug eruption secondary to adalimumab. *Clin Exp Dermatol* 2021; 46: 366-368. <https://doi.org/10.1111/ced.14400>
- Kaneoka A, Saito-Sasaki N, Sakuragi Y, et al. Fixed drug eruption due to dupilumab. *Acta Derm Venereol* 2024; 104: adv37804. <https://doi.org/10.2340/actadv104.37804>
- Muñoz EVF, Valenzuela PGA, Rochín TM. Estudio de 372 casos de eritema fijo pigmentario. *Piel* 2011; 5: 213-220. <https://doi.org/10.1016/j.piel.2010.11.015>
- Tham SN, Kwok YK, Chan HL. Cross-reactivity in fixed drug eruptions to tetracyclines. *Arch Dermatol* 1996; 132: 1134-1135.
- del Río E, Guimaraens D, Aguilar A, et al. Fixed exanthema induced by ultraviolet radiation. *Dermatology* 1996; 193: 54-55. <https://doi.org/10.1159/000246203>
- Zhang M, Miao CY, Li Y, et al. Fixed drug eruption caused by drinking alcohol. *Clin Exp Dermatol* 2019; 44: 68-70. <https://doi.org/10.1111/ced.13701>
- Lellig E, Mouton-Faivre C, Abs D, et al. Fixed drug eruption after Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine: A case report. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022; 10: 1922-1923. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.03.033>
- Barbier O, Galadari A, Milpied B, et al. Ecstasy-induced fixed drug eruption. *Contact Dermatitis* 2022; 87: 280-281. <https://doi.org/10.1111/cod.14132>
- Kelso JM. Fixed food eruption. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 638-639. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(96\)90698-2](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(96)90698-2)
- Parker AL, Pinson ML, Wohltmann WE, et al. Fixed food eruption caused by peanut and cashew: A case report and review of the literature. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3: 119-122. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2014.08.004>
- Teraki Y, Shiohara T. IFN-gamma-producing effector CD8+ T cells and IL-10-producing regulatory CD4+ T cells in fixed drug eruption. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 609-615. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(03\)01624-5](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(03)01624-5)
- Shiohara T, Kokaji T. Polysensitivity in fixed drug eruption. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 1017-1018. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(97\)70091-4](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(97)70091-4)
- Özkaya E. Oral mucosal fixed drug eruption: characteristics and differential diagnosis. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69: e51-e58. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2012.08.019>

29. Núñez NMM, Rodas EAF. Exantema fijo medicamentoso generalizado. *Med Cutan Iber Lat Am* 2014; 42: 54-56.
30. Shelley WB, Shelley ED. Nonpigmenting fixed drug eruption as a distinctive reaction pattern: examples caused by sensitivity to pseudoephedrine hydrochloride and tetrahydrozoline. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 403-407. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(87\)70220-5](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(87)70220-5)
31. Argiz L, Múgica MV, Vega F, et al. Drug-induced fixed urticaria as a presentation of NSAID intolerance. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7: 1306-1307. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.10.030>
32. Harris A, Burge SM. Vasculitis in a fixed drug eruption due to paracetamol. *Br J Dermatol* 1995; 133: 790-791. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1995.tb02758.x>
33. Dar NR, Masood S, Mustafvi SA. Reticulated multifocal fixed drug eruption due to mefenamic acid - a new morphological pattern. *J Coll Physicians Surg Pak* 2005; 15: 562-563.
34. Agarwal A, Das A, Panda M, et al. Uncommon variants of fixed drug eruption. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2023; 89: 475-481. https://doi.org/10.25259/IJD-VL_502_2021
35. Weyers W, Metze D. Histopathology of drug eruptions - general criteria, common patterns, and differential diagnosis. *Dermatol Pract Concept* 2011; 1: 33-47. <https://doi.org/10.5826/dpc.0101a09>
36. Barbaud A, Garvey LH, Torres M, et al. EAACI/ENDA position paper on drug provocation testing. *Allergy* 2024; 79: 565-579. <https://doi.org/10.1111/all.15996>
37. Traineau H, Milpied B, Soria A, et al. In situ patch test and repeated open application test for fixed drug eruption: A multicenter study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2024; 12: 460-468. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.10.021>
38. Woodruff CM, Botto N. The role of patch testing in evaluating delayed hypersensitivity reactions to medications. *Clin Rev Allergy Immunol* 2022; 62: 548-561. <https://doi.org/10.1007/s12016-022-08924-2>
39. Ozkaya-Bayazit E, Baykal C. Trimethoprim-induced linear fixed drug eruption. *Br J Dermatol* 1997; 137: 1028-1029. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1997.tb01584.x>
40. Nnoruka EN, Ikeh VO, Mbah AU. Fixed drug eruption in Nigeria. *Int J Dermatol* 2006; 45: 1062-1065. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2006.02912.x>
41. Villanueva OA, Ramírez GKM. Eritema pigmentado fijo secundario a ingesta de alopurinol. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2021; 30: 20-23. <https://doi.org/10.35366/100587>
42. Jhaj R, Chaudhary D, Asati D, et al. Fixed-drug eruptions: What can we learn from a case series? *Indian J Dermatol* 2018; 63: 332-337. https://doi.org/10.4103/ijd_481_17
43. Vargas Mora P, García S, Valenzuela F, et al. Generalized bullous fixed drug eruption successfully treated with cyclosporine. *Dermatol Ther* 2020; 33: e13492. <https://doi.org/10.1111/dth.13492>
44. Kelso JM, Keating RM. Successful desensitization for treatment of a fixed drug eruption to allopurinol. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 1171-1172. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(96\)70275-0](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(96)70275-0)

EVALUACIÓN

1. Respecto de la epidemiología del eritema pigmentado fijo ¿qué porcentaje representa del total de las reacciones cutáneas a fármacos?
 - a) 22%
 - b) 49.2%
 - c) 14%
 - d) 18.7%
2. ¿En qué grupo de edad se ha reportado la mayor cantidad de casos de eritema pigmentado fijo?
 - a) 15-30 años
 - b) 30-45 años
 - c) 35-60 años
 - d) 50-80 años
3. Principal grupo de fármacos responsable de eritema pigmentado fijo:
 - a) antiinflamatorios no esteroideos
 - b) antifúngicos
 - c) anticuerpos monoclonales
 - d) antibióticos
4. ¿Cuál es el antibiótico mejor descrito como causa de eritema pigmentado fijo?
 - a) doxiciclina
 - b) ceftriaxona
 - c) trimetoprima-sulfametoxazol
 - d) rifampicina
5. ¿Qué tipo de reacción de hipersensibilidad representa el eritema pigmentado fijo?

- a) tipo I
 - b) tipo IVa
 - c) tipo III
 - d) tipo IVc
6. ¿Cuánto tiempo se demoran en aparecer las manifestaciones clínicas posterior a la reexposición al agente causal de eritema pigmentado fijo?
- a) 30 minutos a 6 horas
 - b) 4 a 6 horas
 - c) 30 minutos a 8 horas
 - d) 24 a 48 horas
7. ¿Cuál es el haplotipo asociado con más frecuencia con el eritema pigmentado fijo?
- a) HLA-Cw*0602
 - b) HLA-A30 B13 Cw6
 - c) HLA-B22
 - d) HLADQB1*0303
8. Zonas del cuerpo más comúnmente afectadas en el eritema pigmentado fijo:
- a) mucosa oral, miembros pélvicos y cara
 - b) labios, palmas, plantas, glande e ingie
 - c) labios, palmas, nalgas, ingie
 - d) plantas, glande, ingie, dorso
9. ¿Cuál es el patrón de referencia para el diagnóstico del eritema pigmentado fijo?
- a) prueba del parche
 - b) pruebas cutáneas
 - c) prueba de provocación
 - d) prueba de transformación de linfocitos
10. Porcentaje de pacientes que se recuperan 10 días después de suspender el agente causal:
- a) 50%
 - b) 30%
 - c) 80%
 - d) 45%

El Consejo Mexicano de Dermatología, A.C. otorgará dos puntos con validez para la recertificación a quienes envíen correctamente contestadas las evaluaciones que aparecen en cada número de *Dermatología Revista Mexicana*.

El lector deberá enviar todas las evaluaciones de 2025 a la siguiente

dirección electrónica: articulos@nietoeditores.com.mx

Cada evaluación debe ser personalizada y única.

Fecha límite de recepción de evaluaciones: 15 de enero de 2026