



ORIGINAL

Las reacciones adversas a fármacos son la primera causa de eritrodermia. Estudio retrospectivo de 70 pacientes en un hospital universitario de Argentina

A. di Prinzio*, A.C. Torre, M.J. Cura, C. Puga, D.P. Bastard y L.D. Mazzuocolo

Servicio de Dermatología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Recibido el 6 de septiembre de 2021; aceptado el 27 de marzo de 2022

Disponible en Internet el 29 de abril de 2022

PALABRAS CLAVE

Eritrodermia;
Dermatitis
exfoliativa;
Histopatología;
Fármacos

Resumen

Antecedentes: La eritrodermia es un cuadro caracterizado por un eritema y descamación que compromete al menos el 90% de la superficie corporal. Su etiología puede ser variable. La mayor parte de sus características clínicas y alteraciones del laboratorio son inespecíficas, lo que hace que el diagnóstico sea un desafío.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2010 y el 1 de junio de 2020. Se revisaron los antecedentes, las características clínicas, los hallazgos de laboratorio e histopatológicos, así como la evolución de todos los pacientes con una eritrodermia hospitalizados en el Hospital Italiano de Buenos Aires, con un seguimiento mínimo de 6 meses.

Resultados: Se incluyeron 70 pacientes. La edad media de aparición fue de 63 años con una relación hombre:mujer de 1,2:1. La principal causa de eritrodermia fueron las reacciones adversas a fármacos (48%), siendo la vancomicina el principal medicamento involucrado (30%), mientras que la segunda causa fueron las dermatosis preexistentes, dentro de las cuales la psoriasis fue la más común (42%). En el 40% de los pacientes se observó una adecuada correlación clínico-patológica con la primera biopsia, mientras que el rédito diagnóstico aumentó a un 76% con la segunda. El número máximo de biopsias requerido para efectuar el diagnóstico etiológico fue de 8 (2 pacientes). La evolución fue favorable en el 92% de los casos.

Conclusión: Las reacciones adversas a fármacos fueron la primera causa de eritrodermia y la vancomicina el fármaco responsable más frecuente. No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre las variables estudiadas, ni se identificaron predictores de una determinada etiología, marcadores de mala evolución o factores de riesgo asociados a mortalidad.

© 2022 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: anama.diprinzio@hospitalitaliano.org.ar (A. di Prinzio).

KEYWORDSErythroderma;
Exfoliative
dermatitis;
Histopathology;
Pharmaceuticals**Adverse Drug Reactions Are the Main Causes of Erythroderma in an Argentinian Teaching Hospital: A Retrospective Study of 70 Patients****Abstract**

Background: Erythroderma, characterized by erythema and scaling that affects at least 90% of the body, has diverse causes. Most of the clinical manifestations and laboratory findings are nonspecific, making diagnosis challenging.

Material and methods: Retrospective study of patients treated between January 1, 2010, and June 1, 2020. We reviewed the records to identify all patients with erythroderma who were hospitalized in Hospital Italiano de Buenos Aires and followed for at least 6 months. We extracted information on clinical histories, the characteristics of the episodes, laboratory and histopathologic findings, and clinical course.

Results: Seventy patients were studied. The mean age at onset was 63 years, and the ratio of men to women was 1.2:1. Adverse drug reactions caused the largest proportion of the rashes (48%), and vancomycin was the most common culprit (involved in 30% of the cases). The next most frequent cause was a preexisting skin disease, psoriasis being the most common (in 42%). The clinicopathologic correlation was adequate for diagnosis after the first biopsy in 40% of patients, but the diagnostic yield increased to 76% with the second biopsy. The largest number of biopsies required was 8, in 2 patients. The outcome was favorable in 92% of the cases.

Conclusion: Adverse reactions to medications accounted for the largest proportion of erythroderma cases in this series, and vancomycin was the main culprit. We found no statistically significant associations among the variables studied. Nor did we identify potential predictors of causes, poor outcomes, or mortality.

© 2022 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La eritrodermia o dermatitis exfoliativa es un cuadro infrecuente, caracterizado por la presencia de eritema y descamación que compromete más del 90% de la superficie corporal, que puede ser desencadenado por múltiples causas^{1,2}.

Su fisiopatogenia es poco conocida y varía según su etiología. Hasta la actualidad se ha demostrado que diversos factores desencadenantes producen el reclutamiento masivo de células inflamatorias en la piel, el cual provoca un aumento del recambio epidérmico, responsable del cuadro clínico. Esto conduce a la pérdida de proteínas, líquidos, electrolitos y ácidos nucleicos³.

En la literatura consultada existen pocos trabajos, realizados en poblaciones europeas y asiáticas, en los que se estudian las características epidemiológicas y clínicas, las causas, la mortalidad y los factores asociados al curso evolutivo de los pacientes con una eritrodermia. En estos se describe que la eritrodermia afecta con una frecuencia mayor al sexo masculino (relación de 3:1) y la edad promedio de presentación en los adultos es de 52 años²⁻⁸. Las causas más frecuentes en este grupo de pacientes son la psoriasis (en primer lugar), la dermatitis atópica, la dermatitis por contacto, las reacciones adversas a fármacos (RAF), la pitiriasis rubra pilaris y los procesos linfoproliferativos. En la mayor parte de los estudios realizados no se identifica la causa del cuadro en hasta un 30% de los casos^{4,5}. Sin embargo, existe una evidencia de que estos pacientes pueden desarrollar con posterioridad linfomas cutáneos de células T o tumores sólidos, por lo que se postula la importancia del seguimiento y la realización de pruebas

complementarias correspondientes a sexo y edad, de por vida^{1,2}.

Los hallazgos patológicos en el laboratorio son diversos y no se ha descrito hasta la fecha una correlación entre estos y las causas del cuadro. Por otro lado, la interpretación de los hallazgos presentes en el estudio histopatológico de la piel afectada constituye un desafío, dado que las características específicas de las dermatosis subyacentes se encuentran enmascaradas por los cambios histológicos inespecíficos de la eritrodermia. Debido a esto, se ha descrito que es necesario realizar múltiples biopsias cutáneas para llegar al diagnóstico etiológico.

La eritrodermia puede presentar complicaciones cardiovasculares, renales, metabólicas e infecciosas. Según distintos estudios, su tasa de mortalidad varía entre el 18 y el 64%⁵. De allí que el diagnóstico etiológico a corto plazo y su tratamiento específico y oportuno resultan apremiantes¹⁻⁵.

Los objetivos de nuestro trabajo fueron describir las características demográficas y clínicas, la etiología, las alteraciones de laboratorio, los hallazgos histopatológicos, las complicaciones durante la hospitalización, el tratamiento y la evolución de los pacientes con eritrodermia; así como analizar la relación de todos estos datos entre sí.

Materiales y métodos**Diseño**

Estudio observacional analítico de cohorte retrospectivo en un centro hospitalario de tercer nivel de complejidad, el Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

Tabla 1 Causas de eritrodermia y tiempo al diagnóstico de la misma

Causas de eritrodermia	% (n = pacientes con dicha afectación sobre el total de pacientes con eritrodermia)	Mediana de tiempo al diagnóstico en días (RIC)
Fármacos	48,6 (n = 34/70)	7 (0-30)
Psoriasis	20 (n = 14/70)	5 (0-365)
Micosis fungoide	5,7 (n = 4/70)	25 (6-30)
Pitiriasis rubra pilaris	4,3 (n = 3/70)	12 (1-365)
Eccemas	4,3 (n = 3/70)	7 (6-160)
Síndrome de Sézary	4,3 (n = 3/70)	30 (1-60)
Linfoma T cutáneo	2,9 (n = 2/70)	5 (1-8)
Injerto vs. huésped	2,9 (n = 2/70)	3 (1-4)
Enfermedad ampollar	2,9 (n = 2/70)	5 (2-7)
Urticaria	1,4 (n = 1/70)	-
Idiopático	1,4 (n = 1/70)	-
Paraneoplásico	1,4 (n = 1/70)	-

RIC: rango intercuartílico.

Población

Pacientes consecutivos, mayores de 18 años, con un diagnóstico de eritrodermia, evaluados por el Servicio de Dermatología del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina, en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2010 y el 1 de junio de 2020, con un seguimiento mínimo de 6 meses. Todos los pacientes se encontraban hospitalizados al momento de su inclusión en la cohorte.

Mediciones y variables exploratorias

Se revisaron de manera sistemática las historias clínicas electrónicas de los pacientes incluidos. Se registraron en una base de datos diseñada específicamente para el estudio: los datos personales, los antecedentes médicos y farmacológicos, los episodios previos de eritrodermia, la forma de aparición del cuadro (aguda: rápida progresión de las lesiones en piel en 24-48 h; o insidiosa: aparición gradual generalmente con distribución cefalocaudal, que puede demorar semanas o meses hasta el desarrollo completo), la duración y los resultados de los estudios de laboratorio. Los estudios de laboratorio se realizaron a todos los pacientes durante la hospitalización e incluyeron: parámetros hematológicos completos, glucemia, pruebas de función hepática y renal, proteínas y lípidos séricos, lactato deshidrogenasa, ionograma, uricemia sérica y parámetros de inflamación. Se recopilamos los datos relacionados con los hallazgos histopatológicos de las biopsias de piel, el tratamiento, la evolución, las complicaciones durante la hospitalización y la recaída (presencia o ausencia). El fallecimiento de los pacientes se agrupó en 3 categorías: asociado a la eritrodermia (muertes ocurridas por complicaciones del cuadro de eritrodermia: desequilibrio hidroelectrolítico, infecciones o falla multiorgánica), asociado a enfermedades preexistentes (muertes durante el seguimiento que sucedieron luego de superado el cuadro de eritrodermia y fueron causadas por la progresión de la enfermedad que en su momento ocasionó la eritrodermia) y no asociado a eritrodermia.

Análisis estadístico

La prueba de Shapiro-Wilk se empleó para verificar la distribución normal de las variables cuantitativas y, al no seguirla, estos se comunicaron como mediana e intervalo intercuartílico. Las variables categóricas se reportaron como frecuencias absolutas y relativas. Para evaluar la asociación entre las variables categóricas se utilizó la prueba exacta de Fisher y para las cuantitativas se empleó la prueba de Mann-Whitney. Se consideraron estadísticamente significativos valores de $p < 0,05$. El análisis estadístico de los datos se realizó con el software STATA versión 14.0. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Italiano de Buenos Aires (protocolo n.º 5693).

Resultados

Se revisaron 83 historias clínicas de pacientes con una sospecha de eritrodermia, de los cuales 70 cumplieron con los criterios de inclusión. La mediana de seguimiento de los pacientes fue de un año (intervalo de 6 meses a 10 años). Treinta y seis pacientes (52%) eran hombres y la mediana de edad fue de 63 años (intervalo intercuartílico: 48-74). La mediana de edad de presentación de la eritrodermia fue similar en ambos sexos (mujeres = 60 años y hombres = 62 años). Treinta pacientes presentaban alguna dermatosis previa, de las cuales la psoriasis era la más frecuente. En 53 (76%) casos la forma de presentación fue aguda.

En relación con la causa, en 34 (48%) casos, la eritrodermia se debió a una RAF, de los cuales la vancomicina fue el más frecuente (8 casos), seguido por la lamotrigina (5 casos) y la trimetoprima/sulfametoxazol (4 casos). El resto de las causas de eritrodermia puede observarse en la [tabla 1](#). La etiología de la eritrodermia fue similar en mujeres y hombres.

Dentro de las manifestaciones cutáneas, además del eritema y la descamación que estuvieron presentes en el 100% de los casos, se observó la presencia de islotes de piel sana en 22 (32%) pacientes y una queratodermia palmoplantar en 5 (7%). El prurito fue el hallazgo clínico más frecuente (67

Tabla 2 Hallazgos histopatológicos en pacientes con eritrodermia

Hallazgos histopatológicos	RAF (n = 34)	PS (n = 14)	LC (n = 9)	Eccema (n = 3)	PRP (n = 3)
Exocitosis de linfocitos	34/34	5/14	9/9	2/3	0/3
Espongiosis	0/34	9/14	6/9	3/3	2/3
Infiltrado de eosinófilos	34/34	8/14	0/9	0/3	1/3
Infiltrados dérmicos de linfocitos atípicos	0/34	0/14	9/9	0/3	0/3
Queratinocitos necróticos	22/34	0/14	0/9	0/3	0/3
Acantosis	0/34	14/14	5/9	3/3	3/3

LC: linfoma cutáneo; PRP: pitiriasis rubra pilaris; PS: psoriasis; RAF: reacción adversa a fármacos.

casos [95%]), seguido por los edemas (18 casos [25%]), las adenopatías (17 casos [24%]) y la fiebre (4 casos [5,7%]).

A todos los pacientes se les realizaron biopsias cutáneas. En 58 casos (83%), se llevaron a cabo dentro de las primeras 48 h de hospitalización. Los hallazgos histopatológicos se describen en la [tabla 2](#). La histopatología identificó características que contribuyeron al diagnóstico final en 69 pacientes (98%). La mediana de tiempo hasta el diagnóstico etiológico fue de 7 días (intervalo de 0-365 días). En aquellos pacientes con un linfoma cutáneo, un eccema crónico y una pitiriasis rubra pilaris se requirió un número mayor de biopsias (6 a 8 biopsias) para el diagnóstico y la mediana de tiempo hasta el diagnóstico en estas patologías fue de 25 días (ver [tabla 1](#)). En los casos en los que se realizó más de una biopsia, estas se efectuaron de forma consecutiva, ante rebrotes de la enfermedad y se repitieron hasta obtener un diagnóstico de certeza, en un periodo máximo de tiempo de un año. En todos los pacientes que presentaron RAF se requirió una única toma de biopsia para llegar al diagnóstico.

En 7 pacientes el diagnóstico cambió durante el seguimiento. Esto se debe a que los resultados histológicos iniciales revelaron un diagnóstico, pero debido al comportamiento clínico de la enfermedad, las tomas de muestra se repitieron dado que se consideraban otros diagnósticos alternativos como más probables. En 2 pacientes se diagnosticó inicialmente un eccema, pero con las siguientes biopsias se llegó al diagnóstico de certeza de pitiriasis rubra pilaris y psoriasis, respectivamente. En un paciente se diagnosticó inicialmente una psoriasis, pero finalmente, tras realizar múltiples biopsias se llegó al diagnóstico de certeza de una micosis fungoide en placas. En 4 pacientes, las biopsias cutáneas iniciales eran inespecíficas y solo evidenciaban una dermatitis perivascular superficial. Con las biopsias consecutivas, se llegó al diagnóstico etiológico de una psoriasis en un paciente, y en los 3 restantes, de un linfoma cutáneo.

Dentro de los hallazgos de laboratorio ([tabla 3](#)) se observó en orden de frecuencia una hipoproteinemia e hipoalbuminemia en 49/70 (70%) pacientes, un aumento de la PCR y de la eritrosedimentación en 21/26 (81%), una LDH elevada en 28/35 (80%), una hipocalcemia en 27/34 (80%), una leucocitosis en 25/70 (36%), una elevación de las transaminasas en 15/70 (21%) y una disminución de la hemoglobina en 13/70 (19%). En 46 (66%) pacientes se observó eosinofilia. De estos, en 12 (26%) se evidenció una eosinofilia grave superior al 10% y en 6 (13%) una eosinofilia moderada. La eosinofilia severa se encontró en 7/34 pacientes con RAF (20%) y en 13/36 (36%) pacientes con otras enfermedades de la piel. Esto no resultó ser estadísticamente significativo.

Los tratamientos instaurados variaron según la etiología. En todos los casos se suspendieron durante la hospitalización aquellos fármacos que no eran considerados estrictamente necesarios, así como aquellos sospechosos de estar relacionados con el cuadro. Luego de la toma de biopsia se iniciaron corticoides sistémicos en 44 de los 70 pacientes. En aquellos en los cuales ya se reconocía a la psoriasis como patología desencadenante o subyacente, se utilizó ciclosporina, acitretin o infliximab.

La mediana de tiempo de hospitalización fue de 7 días. En 45 de 70 pacientes (65%) se presentó una o más complicaciones durante la misma. La infección de piel y partes blandas fue la más frecuente (25/45) ([tabla 4](#)).

Nueve pacientes (13%) sufrieron una recaída de la eritrodermia tras una mediana de 12 semanas (intervalo intercuartílico: 8-22 semanas), desde la resolución del cuadro de eritrodermia inicial. La causa más frecuente de la recaída fue el linfoma cutáneo (n=3). Catorce pacientes fallecieron, de los cuales 9 (65%) murieron dentro del primer año tras el diagnóstico de la eritrodermia. Solo 2 muertes estuvieron asociadas a la eritrodermia y sucedieron durante la hospitalización. En un caso, esto se debió a un linfoma cutáneo y en otro a una necrólisis epidérmica tóxica. A su vez, la enfermedad que desencadenó la eritrodermia causó la muerte en 4 de los 14 pacientes, en uno debido a una hepatitis fulminante secundaria a una RAF un mes después de resuelto el cuadro cutáneo y en 3 casos debido a la progresión del linfoma cutáneo (ver [tabla 5](#)).

Finalmente, no se encontraron asociaciones entre las causas de eritrodermia, las manifestaciones clínicas, los hallazgos de laboratorio y la evolución del cuadro.

Discusión

En nuestro estudio encontramos 3 resultados relevantes. En primer lugar se observó que las RAF fueron la primera causa de eritrodermia, a diferencia de otras series donde estas representan la segunda causa conocida más frecuente luego de las dermatosis preexistentes⁶⁻¹⁶. En segundo lugar, se evidenció a la vancomicina como el principal desencadenante mientras que en otras series se identifican a la carbamacepina, la penicilina y el alopurinol con mayor frecuencia^{6,10,11}. Tercero, no encontramos asociaciones estadísticamente significativas entre las variables estudiadas, ni se identificaron predictores de una determinada etiología, marcadores de mala evolución o factores de riesgo asociados a mortalidad.

Tabla 3 Hallazgos de laboratorio en pacientes con eritrodermia

Alteraciones de laboratorio	% (n = pacientes con hallazgos patológicos/total de pacientes en quienes se realizó la determinación)	RAF	PS	LC	Eccema	PRP	Otras
Hiperglucemia (gl > 140 mg/dL)	17 (n = 12/70)	4/12	5/12	3/12	0/12	0/12	0/12
Anemia (hemoglobina < 10 g/dL)	19 (n = 13/70)	10/13	1/13	1/13	0/13	0/13	1/13
Leucopenia (< 4000/mm ³)	14 (n = 10/70)	5/10	0/10	2/10	1/10	0/10	2/10
Leucocitosis (> 11.000/mm ³)	36 (n = 25/70)	14/25	4/25	3/25	1/25	1/25	3/25
Eosinofilia (> 500 c/mcL)	66 (n = 46/70)	22/46	10/46	6/46	3/46	4/46	3/46
Plaquetopenia (< 150.000/mm ³)	27 (n = 19/70)	9/19	2/19	4/19	0/19	0/19	4/19
Falla renal (creatinina > 1,5 mg/dL)	20 (n = 14/70)	8/14	3/14	1/14	1/14	0/14	1/14
Transaminasas elevadas	21 (n = 15/70)	12/15	1/15	2/15	0/15	0/15	0/15
LDH (> 210 UI/L)	80 (n = 28/35)	10/28	5/28	4/28	3/28	3/28	4/28
Hiponatremia (< 135 mmol/L)	23 (n = 16/70)	10/16	2/16	1/16	1/16	0/16	2/16
Hipernatremia (> 146 mmol/L)	8 (n = 4/52)	2/4	0/4	0/4	1/4	1/4	0/4
Hipofosfatemia (< 2,5 mg/dL)	29 (n = 15/52)	8/15	1/15	0/15	1/15	2/15	3/15
Hiperfosfatemia (> 4,5 mg/dL)	7 (n = 5/70)	2/5	1/5	1/5	0/5	0/5	1/5
Hipopotasemia (< 3,5 mmol/L)	9 (n = 5/54)	2/5	1/5	2/5	0/5	0/5	0/5
Hipocalcemia (< 8,5 mg/dL)	80 (n = 27/34)	14/27	6/27	3/27	1/27	0/27	3/27
Eritrosedimentación (> 20 mm)	81 (n = 21/26)	7/21	7/21	3/21	0/21	2/21	2/21
PCR (> 10 mg/L)	81 (n = 21/26)	10/21	6/21	1/21	0/21	2/21	2/21
Hipoproteinemia (< 6 g/dL)	71 (n = 50/70)	27/50	9/50	6/50	0/50	2/50	6/50
Hipoalbuminemia (< 3.4 g/dL)	71 (n = 50/70)	26/50	10/50	6/50	0/50	2/50	6/50
Hiperuricemia (> 7 mg/dL)	43 (n = 10/23)	4/10	5/10	0/10	1/10	0/10	0/10

LC: linfoma cutáneo; PRP: pitiriasis rubra pilaris; PS: psoriasis; RAF: reacción adversa a fármacos.

Tabla 4 Complicaciones durante la hospitalización

Complicaciones	N = Total de pacientes con dicha complicación	RAF	PS	LC	Eccema	PRP	Otras
Infección de piel y partes blandas		8/34	8/14	1/9	1/3	1/3	4/7
Insuficiencia cardíaca		2/34	0/14	0/9	0/3	0/3	2/7
Insuficiencia renal aguda		8/34	0/14	0/9	0/3	0/3	1/7
Tromboflebitis asociada a catéter		1/34	3/14	0/9	0/3	0/3	1/7
Requerimiento de vasopresores		5/34	0/14	1/9	0/3	0/3	1/7
Neumonía		4/34	1/14	0/9	0/3	0/3	3/7
Shock séptico		1/34	1/14	0/9	0/3	0/3	2/7
Trombosis venosa profunda		1/34	1/14	2/9	0/3	0/3	0/7

LC: linfoma cutáneo; PRP: pitiriasis rubra pilaris; PS: psoriasis; RAF: reacción adversa a fármacos.

A excepción de las causas, el resto de las características de nuestros pacientes fueron similares a las otras series publicadas⁶⁻¹⁶.

En la población estudiada, se observó que el cuadro fue agudo en el 76% de los pacientes, lo cual es similar a lo comunicado por Pal et al. con un 86%¹⁴. Consideramos que en nuestro estudio esto puede estar relacionado con el elevado número de pacientes con RAF, en los cuales la presentación suele ser aguda, la resolución más rápida y el tiempo de hospitalización más corto que en los casos con una eritrodermia de otra etiología. Como se mencionó anteriormente, uno de los datos más relevantes fue que encontramos a las RAF como la primera causa de eritrodermia, y que la vancomicina fue el desencadenante más frecuente, a diferencia de lo comunicado por Miyashiro y Sanches y Akhyani et al.

quienes destacan a las RAF como segunda causa, en la mayor parte de los casos debida a otros fármacos^{12,16}. Estas diferencias encontradas con la literatura pueden estar relacionadas con el hecho de que nuestra población de estudio estaba representada por pacientes hospitalizados, entre los cuales las RAF graves son más frecuentes. A su vez, la vancomicina es un fármaco ampliamente utilizado en este ámbito de atención médica, lo cual podría explicar que sea el principal desencadenante (ver [tabla 6](#)). La segunda causa de eritrodermia que observamos fueron las dermatosis preexistentes. En 30 de los pacientes de nuestra casuística se presentó una dermatosis previa, siendo la psoriasis y el eccema las más frecuentes, lo cual es similar a lo comunicado en la literatura⁶⁻¹⁶. El porcentaje de neoplasias malignas como causa de eritrodermia fue bajo en nuestro estudio, al igual

Tabla 5 Mortalidad en pacientes con eritrodermia

Causas de la eritrodermia en pacientes fallecidos	Muerte ocasionada por la eritrodermia (n = pacientes)	Muerte no relacionada con la eritrodermia pero sí con la enfermedad de base que causó la misma (n = pacientes)	Muerte no relacionada con la eritrodermia ni con la enfermedad que causó la misma (n = pacientes)
RAF	-	2	5
Psoriasis	-	-	1
Micosis fungoide	-	2	-
Linfoma T cutáneo	-	1	-
Enfermedad ampollar	1	-	-
EICH	-	-	1
Idiopática	-	-	1

EICH: enfermedad injerto contra huésped; RAF: reacción adversa a fármacos.

que lo informado por Akhyani et al. y Khaled et al.^{6,12}. Por otro lado, Miyashiro y Sanches y Akhyani et al. comunicaron que no pudieron identificar la causa del cuadro y lo denominaron eritrodermia idiopática en el 17% de los pacientes, a diferencia de esta casuística en la cual en solo un paciente (1,4%) no se pudo determinar la etiología^{12,16}. Por otro lado, estos resultados pueden estar influidos por el hecho de que se efectuaron toma de muestra de biopsias cutáneas en todos los pacientes, y que en aquellos casos en los cuales se evidenciaron hallazgos histopatológicos que no eran concluyentes se repitió la toma de biopsias, hasta lograr al diagnóstico de certeza.

Con respecto a las manifestaciones clínicas, encontramos que nuestros hallazgos son coincidentes con lo comunicado por estos autores con respecto a la fiebre y su asociación a RAF (un 5,7% y un 6,7%, respectivamente). Por otro lado, como diferencias en nuestra casuística observamos la presentación de islotes de piel sana en el 32% de los casos (vs. 47%), queratodermia palmoplantar en el 7% (vs. 70,3%), edemas en el 25% (vs. 62%) y adenopatías en el 24% (vs. 65%)¹⁶. Esto quizás podría estar relacionado con el hecho de que la primera causa de eritrodermia fueron las RAF de presentación aguda, las cuales no se suelen asociar al desarrollo de queratodermia, así como con el bajo número de casos vinculados a malignidad con poco compromiso ganglionar.

Las alteraciones del laboratorio en los pacientes con eritrodermia de nuestra serie son similares a los comunicados por Miyashiro y Sanches en América del Sur¹⁶. Al realizar el análisis de estos datos para evaluar su relación con las otras variables estudiadas no encontramos asociaciones estadísticamente significativas.

Los hallazgos histopatológicos y su correlación con el cuadro clínico en los pacientes con eritrodermia suelen ser complejos, dado que los cambios cutáneos específicos de las diferentes dermatosis se solapan con cambios inflamatorios inespecíficos. En nuestro trabajo observamos que esta correlación fue más sencilla de realizar en los pacientes con RAF, en quienes se llegó al diagnóstico mediante lo recabado en la historia clínica, la identificación del desencadenante, los hallazgos de laboratorio, el resultado de una biopsia cutánea y la aplicación de scores específicos (ver [tabla 6](#)). Sin embargo, en algunos casos que se presentan en la práctica cotidiana, la ausencia de antecedentes dermatológicos, relación temporal con fármacos, manifestaciones clínicas

específicas o hallazgos histológicos orientativos esta correlación no permite el diagnóstico etiológico del cuadro. En estos pacientes, así como ante discordancias entre la clínica y la histología, el seguimiento clínico es fundamental. A su vez, en muchos casos se debe considerar la realización de nuevas biopsias cutáneas como sucedió en 24 de los 70 casos comunicados en este trabajo, y eventualmente una biopsia de ganglio linfático, ante la sospecha de linfoma. En nuestro trabajo, la mediana de tiempo de hospitalización fue de 7 días. No encontramos otras publicaciones que informen sobre este dato. La mortalidad en nuestra casuística fue del 3%, similar a lo descrito por Rym et al. y Khaled et al.^{6,7}. En lo comunicado por Miyashiro y Sanches y Akhyani et al., la proporción de muertes fue de 1 y 3,8% respectivamente^{12,16}. Las diferencias entre lo comunicado por estos autores y nuestra casuística quizás puedan deberse a que el tiempo de seguimiento en nuestros pacientes fue más prolongado^{6,7,16}.

No hemos encontrado publicaciones de series de casos que informen sobre los tratamientos instaurados en los pacientes con eritrodermia, lo que no nos permite evaluar si los mismos pueden tener un impacto en la frecuencia de recaídas, en la remisión o refractariedad a los mismos. No se identificaron predictores de una determinada etiología, marcadores de mala evolución o factores de riesgo asociados a mortalidad.

Las limitaciones de este trabajo están relacionadas con el diseño metodológico (estudio retrospectivo, unicéntrico, con un número bajo de casos), el sesgo de selección (ya que todos los pacientes fueron atendidos en un centro de referencia de alta complejidad) y el periodo de inclusión durante el cual el manejo de la enfermedad fue cambiando.

Como fortalezas de esta investigación se destaca que el Hospital Italiano de Buenos Aires es un centro de referencia y derivación de pacientes de alta complejidad y cuenta con un sistema de historia clínica digitalizado e integrado desde 1996. Esto nos permitió obtener datos completos y confiables, no perder información al analizar lo registrado, un abordaje integral de los pacientes y su seguimiento durante un periodo de tiempo largo.

El estudio de las eritrodermias es complejo y el diagnóstico, difícil. En nuestro estudio, las RAF fueron la causa más frecuente. La realización de múltiples biopsias cutáneas puede ser clave para determinar la etiología. Estudios adicionales deben abordar la asociación de la eritrodermia con

Tabla 6 Características de las RAF identificadas como causas de eritrodermia

Tipos de RAF	Fármacos sospechosos como desencadenante (n = total de pacientes afectados)	Demora evocadora (días)	Hallazgos clínicos (n = total de pacientes afectados)	HP	Diagnóstico definitivo
DRESS(n = 32)	Vancomicina (n = 7/32)	10-30	Eritema morbiliforme (n = 19/32)	Exocitosis de linfocitos, infiltrado de eosinófilos, queratinocitos necróticos aislados	Regiscar ≥ 4 32/32
	Lamotrigina (n = 5/32)		Eritema confluyente (n = 15/32)		
	Trimetoprima/ Sulfametoxazol (n = 4/32)		Edema facial (n = 5/32)		
	Allopurinol (n = 2/32)		Lesiones purpúricas (n = 5/32)		
	Amoxicilina/ Clavulánico (n = 2/32)				
	Piperacilina/ Tazobactam (n = 1/32)				
	Clindamicina (n = 1/32)				
	Certolizumab (n = 1/32)				
	Ceftriaxona (n = 1/32)				
	Cefalexina (n = 1/32)				
	Bendamustina (n = 1/32)				
	Aciclovir (n = 1/32)				
	Imipenem (n = 1/32)				
	Hidroxicloroquina (n = 1/32)				
	Fenitoína (n = 1/32)				
	Contraste yodado (n = 1/32)				

Tabla 6 (continuación)

Tipos de RAF	Fármacos sospechosos como desencadenante (n = total de pacientes afectados)	Demora evocadora (días)	Hallazgos clínicos (n = total de pacientes afectados)	HP	Diagnóstico definitivo
NET (n = 2)	Vancomicina (n = 1/2)	7-10	Signo de Nikolsky (n = 2/2)	Desprendimiento dermoepidérmico, queratinocitos necróticos confluyentes, infiltrados linfomonocitarios	Criterios Ingen-Housz-Oro presentes en 2/2
	Piperacilina/Tazobactam (n = 1/2)		Signo de Asboe Hansen (n = 2/2)		
	Fenobarbital (n = 1/2)		Áreas de denudamiento cutáneo (n = 2/2)		
			Eritema confluyente (n = 2/2)		
			Compromiso de mucosas (n = 2/2)		

DRESS: *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*/Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos; HP: histopatología; NET: necrólisis epidérmica tóxica; RAF: reacción adversa a fármacos.

causas desencadenantes, hallazgos de laboratorio e histológicos, el pronóstico y la mortalidad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Maldonado-García CA, Orozco-Anahuati AP. Abordaje diagnóstico de la eritrodermia en el adulto. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2017;55:353–60.
- Lucy B, Valverde J. Eritrodermia adquirida en el adulto. *Dermatol Perú.* 2010;20:116–20.
- Morar N, Dovla N, Gupta A, Naidoo D, Aboobaker J, Ramdial P. Erythroderma: A comparison between HIV positive and negative patients. *Int J Dermatol.* 1999;38:895–900.
- Sehgal VN, Srivastava G, Sardana K. Eritrodermia /dermatitis exfoliativa: una sinopsis. *Int J Dermatol.* 2004;43:39–47.
- Mistry N, Gupta A, Alavi A, Sibbald RG. A review of the diagnosis and management of erythroderma (generalized red skin). *Adv Skin Wound Care.* 2015;28:228–36.
- Khaled A, Sellami A, Fazaa B, Kharfi M, Zeglaoui F, Kamoun MR. Eritrodermia adquirida en adultos: un estudio clínico y pronóstico. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24:781–8.
- Rym BM, Mourad M, Bechir Z, Dalenda E, Faika C, Iadh AM, et al. Eritrodermia en adultos: reporte de 80 casos. *Int J Dermatol.* 2005;44:731–5.
- Li J, Zheng H-Y. Erythroderma: A clinical and prognostic study. *Dermatology.* 2012;225:154–62.
- Yuan XY, Guo JY, Dang YP, Qiao L, Liu W. Erythroderma: A clinical-etiological study of 82 cases. *Eur J Dermatol.* 2010;20:373–7.
- Tam GF, Kong YL, Tan AS, Tey HL. Causes and features of erythroderma. *Ann Acad Med Singapore.* 2014;43:391–4.
- César A, Cruz M, Mota A, Azevedo F. Erythroderma. A clinical and etiological study of 103 patients. *J Dermatol Case Rep.* 2016;10.
- Akhyani M, Ghodsi ZS, Toosi S, Dabbaghian H. Erythroderma: A clinical study of 97 cases. *BMC Dermatol.* 2005;5:5.
- Hulmani M, Nandakishore B, Bhat MR, Sukumar D, Martis J, Kamath G, et al. Clinico-etiological study of 30 erythroderma cases from tertiary center in South India. *Indian Dermatol Online J.* 2014;5:25–9.
- Pal S, Haroon T. Erythroderma: a clinico-etiological study of 90 cases. *Int J Dermatol.* 1998;37:104–7.
- Grant-Kels JM, Fedeles F, Rothe MJ. Dermatitis exfoliativa. En: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, editores. *Dermatología de Fitzpatrick en Medicina General.* 8.^a ed Nueva York: McGraw Hill Medical; 2012.
- Miyashiro D, Sanches JA. Erythroderma: A prospective study of 309 patients followed for 12 years in a tertiary center. *Scientific Reports.* 2020;10.