

Pustulosis exantemática generalizada aguda en paciente pediátrico polimedicado con traumatismo craneoencefálico

Vanessa Gómez-Chicre¹; María Gabriela Camacaro²; Jennifer Guijarro³; Luis Gustavo Celis⁴; Alix J. Valderrama⁵

RESUMEN

La pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) es una reacción adversa grave caracterizada por el rápido desarrollo de pústulas estériles no foliculares con una base eritematosa ⁽¹⁾. Ocurre en 1 a 5 casos por millón de casos por año, con una tasa de mortalidad menor del 5 %; sin embargo, puede presentarse con afectación sistémica y falla orgánica en los casos más severos ^(2,3). La principal causa de esta patología es farmacológica.

Presentamos el caso de un paciente con politraumatismo grave que recibió un manejo prolongado con múltiples antibióticos y analgésicos, con el subsecuente desarrollo repentino de una erupción cutánea asociada a prurito, característico de la PEGA. Prontamente se inició manejo con corticosteroides tópicos y la supresión de los posibles desencadenantes; sin embargo, debido a una evolución clínica tórpida con afectación sistémica y severa, se decidió iniciar manejo con corticosteroides sistémicos endovenosos, que lograron finalmente el control de la enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Corticoesteroides; Erupciones por medicamentos; Hipersensibilidad retardada; Pustulosis exantemática generalizada aguda; Unidades de cuidados intensivos pediátricos.

1. Médico general, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1824-2679>
2. Médico general, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8323-3480>
3. Pediatra, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5632-0458>
4. Biólogo, profesor e investigador, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0338-6258>
5. Dermatóloga, Fundación CardioInfantil, Bogotá D.C., Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8517-4223>

Correspondencia: Vanessa Alexandra Gómez-Chicre; **email:** vanessagoch@unisabana.edu.co

Recibido: 21/02/21; **aceptado:** 05/03/22

Cómo citar: doi

Financiación: ninguna, **conflictos de interés:** ninguno

ACUTE GENERALIZED EXANTHEMATOUS PUSTULOSIS IN A POLYMEDICATED PEDIATRIC PATIENT WITH HEAD TRAUMA

SUMMARY

Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) is a serious adverse reaction characterized by the rapid development of non-follicular sterile pustules with an erythematous base ⁽¹⁾. It occurs in one of every 5 million cases per million inhabitants per year with a mortality rate of less than 5%; however, it can present systemic involvement and organ failure in the most severe cases ^(2, 3). The main cause of this pathology is pharmacological.

We present the case of a patient with severe polytrauma who received prolonged management with multiple antibiotics and analgesics with the subsequent sudden development of a rash associated with pruritus, characteristic of AGEP. Management with topical corticosteroids and the suppression of possible triggers was promptly initiated; however, due to a poor clinical evolution with systemic and severe involvement, it was decided to start management with intravenous systemic corticosteroids, finally achieving control of the disease.

KEY WORDS: Acute generalized exanthematous pustulosis; Corticosteroids; Delayed hypersensitivity; Drug eruptions; Intensive care units; Pediatric.

INTRODUCCIÓN

Las reacciones adversas cutáneas graves son un grupo de reacciones de hipersensibilidad retardada a los medicamentos, que se manifiestan clínicamente por la aparición de erupciones transitorias que pueden generalizarse. Estas incluyen: pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), síndrome de reacción medicamentosa con eosinofilia, síntomas sistémicos (DRESS), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y erupción fija por medicamentos ampollosa generalizada ^(1, 4). Todas pertenecen al grupo de reacción de hipersensibilidad tipo IV ⁽⁵⁾.

La mayoría tiene un curso benigno con un resultado potencialmente fatal; por lo tanto, los médicos deben conocer las señales de alerta específicas para identificarlas rápidamente e iniciar el tratamiento adecuado. Sin embargo, son difíciles de diagnosticar, razón por la cual se desconoce la verdadera incidencia de esta entidad, sobre todo en niños ⁽⁶⁾.

La PEGA es una toxicodermia poco frecuente. Fue descrita por primera vez por Beylot y colaboradores en 1980. Después, en 1991, Roujeau y colaboradores caracterizaron la enfermedad como una reacción grave inducida por fármacos ^(1, 7, 8). El cuadro clínico de la PEGA consiste en un rápido desarrollo (24 a 48 horas desde la

toma del medicamento causal) de pústulas estériles, no foliculares, de base eritematosa. La distribución topográfica incluye el rostro, las extremidades y el tronco, con una predisposición por áreas intertriginosas. Las manifestaciones cutáneas se asocian a fiebre y leucocitosis con neutrofilia en la mayoría de los casos ^(1, 2).

La mayoría de los casos es secundaria a la administración de fármacos, predominantemente antibióticos (betalactámicos y macrólidos) ^(1, 3, 9). Se sabe que las presentaciones atípicas de PEGA causan disfunción orgánica que va más allá del compromiso cutáneo y que algunos casos graves presentan insuficiencia renal aguda, alteración de la función hepática, dificultad respiratoria aguda, hipotensión y acidosis láctica grave ⁽¹⁰⁾.

Cabe resaltar la importancia de un diagnóstico oportuno, dado que la enfermedad se autolimita rápidamente luego de la suspensión del fármaco causal, lo que evita complicaciones sistémicas. Se expone el presente caso clínico para destacar la importancia del diagnóstico y manejo óptimos en la población pediátrica, así como su asociación con diferentes grupos de antibióticos y antipiréticos, y el reto de la adecuada toma de decisiones en un paciente con difícil control de la patología.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Paciente varón de 10 años, previamente sano, con antecedente de atopia personal y familiar, con politraumatismo grave secundario a accidente de tránsito en calidad de pasajero. Por causa de un traumatismo craneoencefálico grave, el paciente requirió manejo anticonvulsivante con fenitoína y antibioticoterapia con ceftriaxona y vancomicina durante 14 días, así como manejo analgésico y sedantes.

Se inicia un segundo esquema de antibiótico con cefepima y vancomicina por infección del acceso venoso central. A las 48 horas de la administración de los antibióticos, se observó la aparición súbita de pápulas y pústulas eritematosas, confluentes, las cuales formaban extensas placas eritematosas en el tronco anterior y posterior (**Figura 1**), pruriginosas, sobre una extensa base eritematosa.

Se consideró inicialmente como impresión diagnóstica una toxicodermia medicamentosa, con imposibilidad

de detección del medicamento desencadenante de la reacción, debido a que el paciente se encontraba polimedicado. En cuanto a los posibles desencadenantes encontramos antibióticos, anticonvulsivantes y antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Se inició el manejo con corticosteroides tópicos (betametasona) y se suspendió la administración de anticonvulsivantes (fenitoína). También se asoció el manejo antihistamínico con (loratadina) para el control del prurito.

Durante el transcurso de los días, el paciente permaneció febril, con respuesta inflamatoria sistémica activa. Por el alto riesgo de deterioro infeccioso y bacteriemia, se decidió no suspender el tratamiento antibiótico; sin embargo, se sospechó un posible efecto tóxico secundario a la vancomicina, por lo cual se indicó el cambio a piperacilina tazobactam, con mejoría de las lesiones y resolución del prurito.

No obstante, a las 24 horas de finalizar el tratamiento antibiótico reapareció la fiebre asociada a la exacerbación de las lesiones, con reaparición de leucocitosis y



Figura 1. Pápulas y pústulas eritematosas, confluentes, que forman placas en el tronco anterior y posterior.

neutrofilia sin eosinofilia, elevación de reactantes de fase aguda y compromiso hepático, con elevación de transaminasas. La función renal permaneció conservada.

En la exploración física se evidenciaron múltiples pápulas y pústulas eritematosas sobre una extensa placa eritematosa localizada en el cuello, el tronco anterior y los muslos (**Figura 2**).

Se realizó la puntuación de validación PEGA del grupo de estudio EuroSCAR ⁽²⁾, donde se obtuvo un puntaje compatible con un diagnóstico definitivo de PEGA, que

fue confirmado con lo evidenciado en la biopsia de piel previamente solicitada (**Figura 3**). Se sugirió suspender todos los medicamentos considerados posibles agentes causales, continuar el manejo antipirético, con humectación de la piel y administración de corticosteroides sistémicos endovenosos por el compromiso grave y multisistémico sin mejoría. Finalmente se decidió retirar el manejo antipirético, en este caso el acetaminofeno, el cual se consideró como probable desencadenante.

En las siguientes dos semanas se evidenció una mejoría progresiva de las lesiones cutáneas con la presencia de



Figura 2. Múltiples placas, pústulas y pápulas eritematosas en cuello, tronco anterior y brazo.

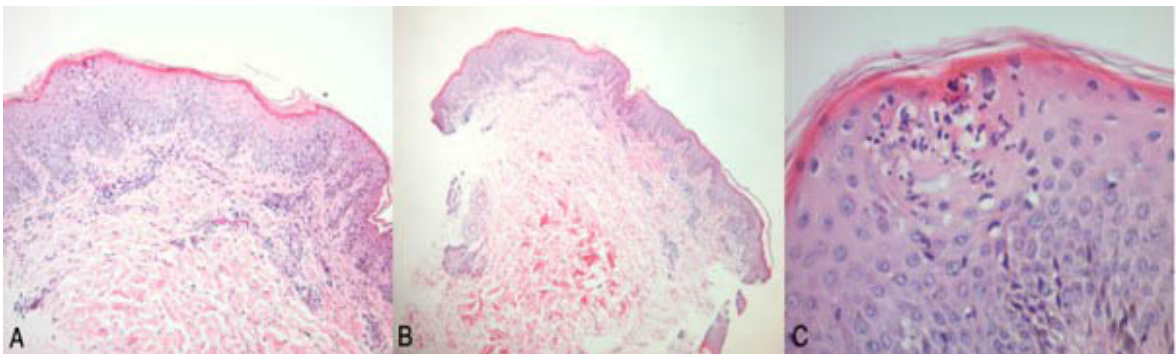


Figura 3. Epidermis con espongiosis leve y difusa, daño vacuolar leve y focal de la unión dermoepidérmica, con excitosis de escasos linfocitos, y presencia de un microabsceso subcorneal de neutrófilos.

placas eritematosas descamativas residuales (**Figura 4**), sin aparición de nuevas pápulas o pústulas, resolución de los picos febriles y mejoría de los parámetros paraclínicos inicialmente alterados.

Se decidió continuar el manejo con corticosteroide sistémico oral (prednisona en 50 mg/día), el cual se disminuyó gradualmente en un 30 % de la dosis semanal durante nueve semanas, de forma ambulatoria.

Se realizó el seguimiento ambulatorio del paciente, que requirió la asociación de un ciclo corto de corticosteroide tópico (desonida) por exacerbación leve de las lesiones cutáneas, y se continuó el descenso progresivo del corticosteroide sistémico para evitar el riesgo de insuficiencia suprarrenal, con resolución absoluta del cuadro al suspender el corticosteroide sin nuevas exacerbaciones.

DISCUSIÓN

La PEGA es una reacción adversa cutánea rara ^(2, 11) que se presenta en 1 a 5 casos por millón de casos por año ^(12, 13) En los niños, estas reacciones son menos frecuentes

que en los adultos, aunque potencialmente graves ⁽¹⁴⁾. Pertenecer a las reacciones cutáneas severas y se considera la forma más leve, con un riesgo de mortalidad menor del 5 %, pero con altas tasas de complicaciones o secuelas importantes.

El sello histológico para diagnosticar la PEGA es la presencia de pústulas espongiiformes subcorneales o intraepidérmicas observadas en las biopsias de piel ⁽¹⁴⁾. Macroscópicamente se observan numerosas pústulas no foliculares (<5 mm) que surgen sobre un eritema ^(14, 15). Inicialmente, estas comienzan en el rostro o en áreas intertriginosas, como las axilas o la ingle, y se extienden rápidamente al tronco y las extremidades ⁽¹⁶⁾. La fase aguda de la enfermedad se acompaña de fiebre, leucocitosis o neutrofilia; puede observarse también compromiso de la función renal y elevación leve de las transaminasas, según lo describe la literatura. Sin embargo, en casos más severos, como nuestro paciente, el compromiso sistémico puede ser importante.

La principal causa de PEGA en más de un 90 % de los casos es medicamentosa. De estos, encabezan la lista antibióticos como los betalactámicos, carbapenémicos, cefalosporinas, vancomicina y clindamicina ⁽¹⁾,



Figura 4. Placas eritematosas descamativas residuales en cuello.

los cuales pudieron ser el agente desencadenante en nuestro paciente, dado el amplio uso de estos en el tratamiento. Un estudio realizado en Chicago, que incluyó 19 pacientes con diagnóstico de PEGA, demostró que 14 de estos (73,7 %) presentaron manifestaciones de la enfermedad secundarias al tratamiento con antibióticos (8 para betalactámicos; 3 para carbapenémicos; y 3 para cefalosporinas) ⁽¹⁷⁾. Sin embargo, en otros estudios se mencionan múltiples agentes como posibles desencadenantes ^(18, 19). En nuestro caso, cabe resaltar la necesidad de suspender el acetaminofen como último medicamento desencadenante de la reacción. Es importante destacar otras causas como las infecciones virales y bacterianas, la ingesta de mercurio, los anti-convulsivantes, la picadura de arácnidos y los fitofármacos ^(1, 17).

Se estima que el tiempo que transcurre desde la ingesta del agente causal hasta la manifestación clínica de la enfermedad es de 24 a 48 horas, tal como lo presentó nuestro paciente. En una serie de casos que incluyó 97 pacientes con diagnóstico de PEGA, la mediana de tiempo entre la exposición al fármaco y el desarrollo de los síntomas fue de 1 día para los antibióticos y de 11 días para otros fármacos ⁽²⁰⁾.

Debido al curso benigno y autolimitado de la enfermedad, se considera que, tras la suspensión del agente causal, la mayoría presenta resolución del cuadro clínico de forma espontánea entre los 10 y 14 días posteriores, dejando un patrón característico de descamación en forma de collarite ⁽¹⁾. Para el manejo sintomático está indicado el uso de apósitos húmedos y soluciones antisépticas durante la fase pustulosa para reducir el riesgo de infección, así como el uso de emolientes ante la presencia de descamación para restaurar la barrera cutánea y la administración de antihistamínicos orales para el control del prurito, de corticosteroides tópicos potentes, con los cuales se ha evidenciado una notable mejoría de la inflamación y disminución de la estancia hospitalaria, y de antipiréticos, solo si es necesario ^(2, 3).

Sin embargo, en un bajo porcentaje se presentan casos muy severos de difícil manejo, como el de nuestro paciente, en los que se ha descrito la necesidad de corticosteroides sistémicos, lo cual, pese a no impactar en la duración de la enfermedad, sí ha demostrado beneficio en el curso clínico ⁽¹³⁾, como pudo evidenciarse en nuestro caso, donde la administración de corticosteroides sistémicos fue clave en el control y la resolución de la enfermedad.

CONCLUSIONES

Las reacciones adversas a medicamentos ocurren frecuentemente en la práctica clínica y siguen un curso benigno. Sin embargo, hasta el 2 % de todas las erupciones cutáneas adversas a medicamentos son graves y potencialmente mortales. Dentro de estas, la PEGA es la forma más leve, que se caracteriza por ser de curso principalmente benigno y autolimitado, pues tiende a resolverse de manera espontánea en un corto lapso o tras la suspensión del fármaco causante ^(1, 2).

Describimos un caso clínico excepcional, dado que se trata de un paciente de grupo etario y género inusual, quien presentó un curso clínico complejo y severo de la enfermedad. Aunque las guías actuales de manejo en PEGA sugieren que aún no existe evidencia suficiente para recomendar el uso rutinario de corticosteroides sistémicos en estos pacientes, a diferencia de lo que ocurre en el SSJ/NET o DRESS ⁽²¹⁾, donde la administración de estos fármacos es el tratamiento principal, este paciente requirió manejo complementario con corticosteroide sistémico endovenoso, ya que no respondió al manejo de rutina inicial y el curso de la enfermedad fue severo, con una marcada respuesta inflamatoria y compromiso sistémicos. Finalmente, con la administración del corticosteroide sistémico se logró el control y la resolución del cuadro clínico.

Por último, es primordial destacar que la PEGA es un diagnóstico principalmente clínico y pese a tener baja incidencia a nivel mundial, puede causar múltiples complicaciones como infecciones cutáneas secundarias, hipocalcemia o en algunos casos incluso puede ser mortal ⁽¹¹⁾. Dada la gravedad de estas reacciones, la identificación temprana y el tratamiento oportuno son esenciales para mejorar los resultados clínicos y reducir la morbimortalidad relacionada.

AGRADECIMIENTOS

Al patólogo Hugo Herrera, de la Fundación CardioInfantil, por ayudarnos con el diagnóstico histológico.

Puntos clave

- La PEGA es una reacción adversa grave, infrecuente, caracterizada por el rápido desarrollo de pústulas estériles no foliculares con una base eritematosa.
- La principal causa de PEGA es medicamentosa.
- El sello histológico para diagnosticar la PEGA es la presencia de pústulas espongiiformes subcorneales o intraepidérmicas observadas en las biopsias de piel.
- Tras la suspensión del agente causal, la mayoría presenta resolución del cuadro clínico de forma espontánea entre los 10 y 14 días posteriores, dejando un patrón característico de descamación en forma de collarate.

REFERENCIAS

1. Szatkowski J, Schwartz RA. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP): A review and update. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(5):843-8. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.07.017>
2. Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JNB, Vaillant L, Roujeau J-C. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) - A clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol.* 2001;28(3):113-9. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0560.2001.028003113.x>
3. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes Bavinck JN, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-Study. *J Invest Dermatol.* 2008;128(1):35-44. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5701033>
4. Gordon J. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis: An Uncommon Cause of Fever and Rash. *Am J Emerg Med.* 2016;34(3):681.e1-12. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2015.06.063>
5. Salinas J. Mecanismos de daño inmunológico. *Rev Med Clin Las Condes.* 2012;23(4):458-463. [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(12\)70336-X](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(12)70336-X)
6. Hoetzenecker W, Nägeli M, Mehra ET, Jensen AN, Saulite I, Schmid-Grendelmeier P, et al. Adverse cutaneous drug eruptions: current understanding. *Semin Immunopathol.* 2016;38(1):75-86. <https://doi.org/10.1007/s00281-015-0540-2>
7. Álvaro-Vásquez J, Bernabé-Del Río C, Esther Maya-Aranda S, Espinosa-Tavitas MI. Pustulosis exantemática generalizada aguda inducida por ceftriaxona. *Med Cutan Iber Lat Am.* 2016;44(3):216-20.
8. Roujeau JC, Bioulac-Sage P, Bourseau C, Guillaume JC, Bernard P, Lok C, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis: analysis of 63 cases. *Arch Dermatol.* 1991;127(9):1333-8.
9. Dibek Misirlioglu E, Guvenir H, Bahceci S, Haktanir Abul M, Can D, Usta Guc BE, et al. Severe cutaneous adverse drug reactions in pediatric patients: a multicenter study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(3):757-63. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.02.013>
10. Rosen A, Del Paggio JC, Chan B, Abu-Abed S, Rawls M, Ellis AK. Acute generalized exanthematous pustulosis with multisystem manifestations: Pinpoint pustules and purulent lakes. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2018;120(1):92-4. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.09.077>
11. Speeckaert MM, Speeckaert R, Lambert J, Brochez L. Acute generalized exanthematous pustulosis: an overview of the clinical, immunological and diagnostic concepts. *Eur J Dermatol.* 2010;20(4):425-33. <https://doi.org/10.1684/ejd.2010.0932>
12. Cranga TA, Simpson MA, Featherstone P. Acute generalised exanthematous pustulosis (AGEP)-a potential pitfall for the acute physician. *Acute Med.* 2016;15(3):140-4.
13. DaCunha M, Moore S, Kaplan D. Cephalexin-induced acute generalized exanthematous pustulosis. *Dermatol Reports.* 2018;10(2):7686. <https://doi.org/10.4081/dr.2018.7686>
14. Chu CY. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP). UpToDate. 2019. Disponible en: <https://bit.ly/38x8lbS>

15. Ross CL, Shevchenko A, Mollanazar NK, Hsu S, Motaparathi K. Acute generalized exanthematous pustulosis due to terbinafine. *Dermatol Ther.* 2018;31(4):e12617. <https://doi.org/10.1111/dth.12617>
16. Kumar V, Kalaiselvan V, Kumar AP, Saurabh A, Thota P, Sidhu S, et al. Cefixime-associated acute generalized exanthematous pustulosis: Rare cases in India. *Indian J Pharmacol.* 2018;50(4):204-7. https://doi.org/10.4103/ijp.IJP_673_17
17. Thienvibul C, Vachiramom V, Chanprapaph K. Five-Year Retrospective Review of Acute Generalized Exanthematous Pustulosis. *Dermatol Res Pract.* 2015;2015:260928. <https://doi.org/10.1155/2015/260928>
18. Velter C, Schissler C, Moulinas C, Tebacher-Alt M, Siedel JM, Cribier B, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis caused by an iodinated contrast radiocontrast medium for computed tomography arthrography of the knee. *Contact Dermatitis.* 2017;76(6):371-3. <https://doi.org/10.1111/cod.12724>
19. Sáenz de Santa María García M, Noguerado-Mellado B, Rojas Pérez-Ezquerria P, Hernandez-Aragües I, de Barrio Fernández M. Acute generalized exanthematous pustulosis due to diltiazem: Investigation of cross-reactivity with other calcium channel blockers. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(4):765-6. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.02.004>
20. Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, Halevy S, Bouwes Bavinck JN, Naldi L, et al. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)—results of a multinational case-control study (EuroSCAR). *Br J Dermatol.* 2007;157(5):989-96. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.08156.x>
21. Mustafa SS, Ostrov D, Yerly D. Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions: Presentation, Risk Factors, and Management. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2018;18(4):26. <https://doi.org/10.1007/s11882-018-0778-6>