

Pustulosis exantemática generalizada aguda secundaria a medicamento contraceptivo de emergencia (anticoncepción postcoital)

Acute pustular eruption due to emergency contraception (postcoital)

Eduardo Poletti*, Graciela Guzmán Perera**, Luis Muñoz Fernández***

*Miembro numerario Academia Nacional de Medicina, profesor de prácticas clínicas de Medicina Interna y Dermatología del Centro Biomédico de la Universidad Autónoma de Aguascalientes, profesor de Propedéutica Clínica de la Escuela de Medicina de la Universidad Cuautémoc, **Dermatóloga, ex presidenta y miembro actual del Comité Científico de la Academia Mexicana de Dermatología, práctica privada y docencia Clínico-dermatológica en el Hospital Ángeles del Pedregal.

***Jefe del Servicio de Patología del Hospital de Especialidades "Miguel Hidalgo", director médico de Biopatab.

Los naufragos no eligen puerto.
Jacinto de Benavente

RESUMEN

Se presenta el caso de la aparición aguda de una reacción exantemática-pustulosa estéril, pruriginosa, generalizada, febril, con leucocitosis e incremento de reactantes de fase aguda en una mujer de 32 años, sin otro antecedente de relevancia que ingeniería levonorgestrel como anticonceptivo "de emergencia". El diagnóstico se comprobó mediante histopatología. Su pronta y satisfactoria evolución permitió ratificar íntegramente el diagnóstico de esta entidad, a cuya etiopatogenia habrá que añadir otras modalidades farmacológicas de contracepción. A su vez, este caso refuerza la importancia de comunicar a la comunidad médica las reacciones adversas a fármacos novedosos, ante su más mínima sospecha.

PALABRAS CLAVE: *pustulosis exantemática aguda generalizada, medicamentos, anticoncepción de emergencia*

ABSTRACT

We present the case of an acute exanthematous pustulosis reaction, sterile, pruriginous, generalized, febrile, with leukocytosis and increase in acute-phase reactants, in a 32 year old woman. Her only background of importance was the administration of levonorgestrel for emergency contraception. Diagnosis was corroborated by histopathology. She had a quick and satisfactory evolution allowing the integral confirmation of this disease. This entity is also caused by other pharmacologic modalities of contraception. This case also reinforces the importance of communicating to the medical community the adverse reactions shown by new drugs at the slightest suspicion.

KEYWORDS: *acute generalized exanthematous pustulosis, drugs, emergency contraception*

Urgencia

La paciente relata cinco días de evolución con erupción pruriginosa diseminada, odinofagia, mialgias, artralgias y fiebre incuantificada. Dos días después, aparición abrupta de numerosas pústulas de predominio en todas las extremidades y glúteos. Fue catalogada por médico de práctica general como varicela e inició tratamiento con aciclovir y acetaminofeno, sin mejoría. Negó náusea, dolor abdominal o vómito.

Ficha de identificación

Secretaria bilingüe, soltera, monogámica.

Interrogatorio intencionado

Gesta, cero; abortos, cero; eumenorreica. Última menstruación dos semanas previas al relato. Tiene pareja estable, con vida sexual activa desde los cinco años anteriores; mantiene más o menos siete coitos mensuales y sus anticonceptivos habituales son preservativo masculino o método del ritmo. La última relación sexual (sin condón) fue nueve días antes de su evaluación dermatológica. Ingirió levonorgestrel, tres dosis de 0.75 mg, en un lapso de 18 hr tres días antes de iniciar con el padecimiento actual. Negó toxicomanías o automedicación.

CORRESPONDENCIA

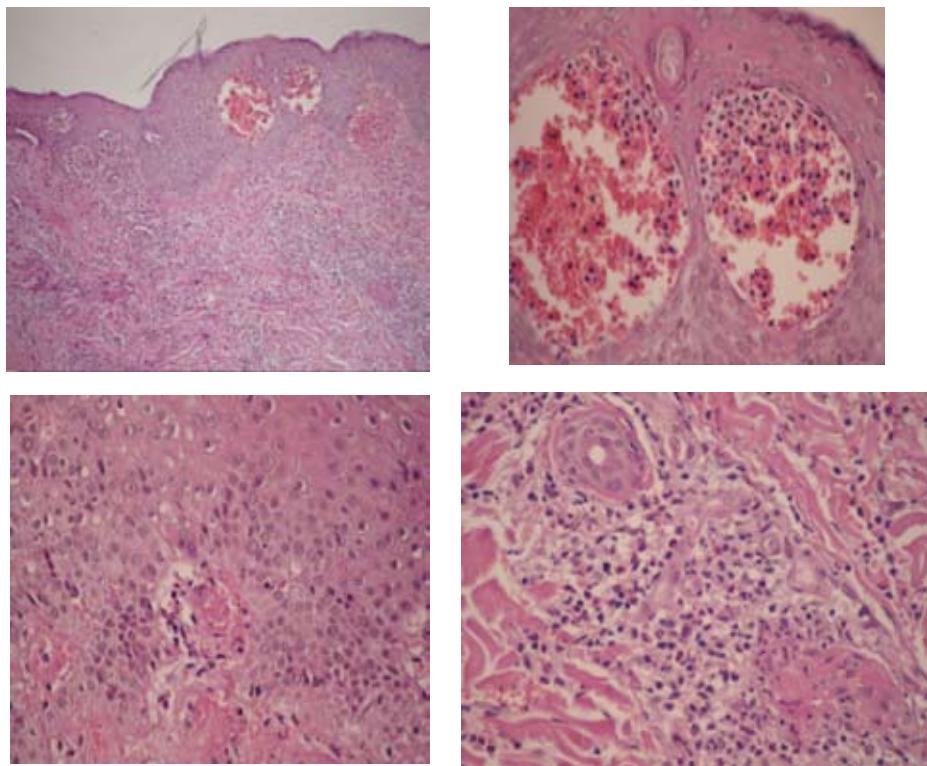
Doctor Eduardo Poletti ■ drpoletti@dermanorte.com.mx

Exploración física

Temperatura, 38,2 °C (sublingual); presión arterial, 95/60 mmHg; biotipo, mesomorfo; estado de angustia y con proclividad al rascado. Dermatosis diseminada, bilateral y simétrica, predominante en toda la extensión de las extremidades y por ambas caras, hasta la punta de los dedos, así como ambas regiones glúteas. La dermatosis consta de numerosas pústulas no foliculares, de dos a cuatro mm, en su mayoría aisladas, con fondo exantemático eritematoedematizado en algunas zonas (fotografías 1 a 8).



Fotografías 1 a 8. Con diferentes acercamientos iconográficos, se observa el patrón morfológico de pústulas no foliculares, de predominio en extremidades y región glútea.



Fotografías 9 a 12. Diferentes niveles histopatológicos donde destacan edema de dermis papilar, infiltrados perivasculares de neutrófilos, linfocitos y eosinófilos, pústulas intraepidérmicas y necrosis focal de queratinocitos.

Hallazgos de laboratorio

Leucocitos, 13 700/mm³; 82% de neutrófilos con 9% de bandas; Hb, 12.7 g; Hto, 28; VSG, 36 mm/hr; proteína C reactiva, positiva; albúmina sérica, 3.4; globulina sérica, 3.1; TGP, 37; TGO, 46. El resto de determinaciones complementarias —creatinina, pruebas de funcionamiento hepático, PCR, VIH, reacciones febris— fue normal o negativo.

Histopatología

Acentuado edema de la dermis papilar, infiltrados perivasculares de neutrófilos, linfocitos y eosinófilos, pústulas intraepidérmicas y necrosis focal de queratinocitos (fotografías 9 a 12). Test de Tzanck, tinciones de PAS, gram y giemsa, negativos. No se realizó inmunofluorescencia.

Diagnóstico

Pustulosis exantématica generalizada aguda (PEGA) secundaria a medicamento contraceptivo de emergencia.

Evolución

Se indicaron fomentos fríos con aluminio y zinc, emulsión con mentol-alcanfor y, por vía oral, loratadina con betametasona durante seis días. La paciente presentó disminución del prurito desde el tercer día y desaparición

de las lesiones, sin quedar secuela, en los siguientes siete días.

Concepto unificador

Los antecedentes de ingesta de estrógenos en dosis masiva por primera ocasión, inicio brusco, ascenso hipertérmico de corta duración, pronto establecimiento de pústulas pruritosas, alteraciones del estado general en forma de fiebre, leucocitosis y aumento de los reactantes de fase aguda, así como su rápida resolución, su carácter no recurrente y la demostración histopatológica dieron pauta para diagnosticar pustulosis exantématica aguda generalizada (PEGA).¹

Roujeau² y Sidoroff y colaboradores,³ a cargo del *European Study of Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions* (EuroSCAR) en su análisis de casos por PEGA, proponen que los patrones de presentación clínica pueden diferir entre los secundarios a antibióticos respecto de otros medicamentos, en virtud de la rapidez de presentación en favor de los primeros. Nuestro caso se presentó en el plazo de una semana de ingerido el fármaco sospechoso.

La PEGA se reconoció en 1968^{3,4} con la siguiente sinonimia: pustulosis microbiana, bacteroide, pustulosa aguda generalizada, angeitis pustulonecrosante, rash pustuloso generalizado, pustulosis generalizada aguda como

manifestación de vasculitis leucocitoclástica, erupción pustulosa con abscesos eosinofílicos, pústulas subcorneales del eritema multiforme y/o del síndrome de Sweet y pustuloderma tóxico.¹⁻⁵

Se estima que su incidencia varía de uno a cinco casos por millón/año. Afecta por igual a hombres y mujeres, a cualquier edad.^{2,4} Se le asocia a los antígenos HLA-B51, HLA-DRII y HLA-DQ3.⁶

El trabajo clásico de Baker y Ryan describió cinco de 104 casos de aparente psoriasis pustulosa sin historia clínica compatible con ella, una erupción aguda, de rápida resolución, que refirieron como PEGA, con la sospecha de un origen infeccioso o por medicamentos.⁷

La morfología más conspicua de la erupción aguda consta de numerosas pústulas no foliculares (5 mm), estériles, con halo eritemato edematoso. Por lo general afecta los pliegues (cuello, axilla, regiones inguinocrurales) o, en pocas ocasiones, el rostro. Se disemina en dirección caudal hacia tronco y extremidades, y respeta palmas, plantas y mucosas.^{1,2,4}

En el caso descrito, la dermatosis se evidenció en todas las extremidades y en región glútea. Algunas ocasiones, la confluencia de pústulas puede originar signo de Nikolsky, y otras variantes se presentan con edema facial y lesiones purpúricas, en especial en las piernas, e incluso lesiones targetoides atípicas con vesículas.¹⁻³

La signología sistémica que suele acompañar a la erupción de PEGA es fiebre, leucocitosis con neutrofilia, eosinofilia moderada (uno de cada tres pacientes), linfadenopatía e hipertransaminasemia, bien conocida en asiáticos.⁸

Su diagnóstico diferencial contempla numerosas erupciones agudas y pustulares, de las cuales las principales son, para niños y adultos, psoriasis pustular tipo von Zumbusch, dermatosis pustular subcorneal (Sneddon-Wilkinson), vasculitis pustular, síndrome DRESS o DIDMOHS (síndrome de hipersensibilidad retardada a fármacos con exantema, eosinofilia y síntomas sistémicos), necrólisis tóxica epidérmica, erupciones foliculares (foliculitis pustulosa bacteriana), eccema pustuloso por contactantes y dermatofitosis pustulosa.^{1,5,9,10}

En la evolución de la PEGA destaca la resolución espontánea en un lapso promedio de dos semanas, en cuya fase de resolución muestra una tenue descamación en puntilleo que no dura más de una semana.

Las membranas mucosas se lesionan más o menos en 20% de los casos, pero su afectación suele ser de mínima a moderada.^{1,3,5} En la etiología destacan los fármacos, sobre todo antimicrobianos y anticonvulsivantes; entre los primeros se encuentran betalactámicos (cefalexina,

cefotaxima), macrólidos, amoxicilina, trimetoprim con sulfametoazol, tetraciclinas, clindamicina, piperacilina-tazobactam, quinolonas (ciprofloxacina), doripenem y antifúngicos (isoniacida);^{1,2,11-13} entre los segundos, destacan carbamazepina y difenilhidantoína. En nuestro medio latino, cabe mencionar lo reportado por Guevara Gutiérrez y colaboradores en 12 ilustrativos casos, donde el síntoma omnipresente fue prurito y coinciden con la asociación a fármacos neurológicos.¹⁴ En lo consultado en los últimos años, se reportan casos secundarios a antifúngicos sistémicos, como azoles, terbinafina y anfotericina B, y otros de presentación más esporádica, como los secundarios a nimesulide, prednisolona, hidroxicloroquina, azatioprina, propafenona, senosídos, altas dosis de quimioterapia, dalteparin, pentoxifilina e hidroxicina.^{3,5,16-25} Cabe señalar que incluso los fármacos de reciente aparición para rehabilitar a fumadores crónicos (vareneciclina) pueden provocar PEGA.²⁶⁻²⁹

Es notoriamente alarmante la lista de 92 medicamentos que exhibe la última edición de *Drug Eruption*, del doctor Jerome S. Litt,³⁰ como causantes de PEGA.

Con menos frecuencia se describen algunos casos secundarios a afección viral, por parvovirus B19, coxsackievirus A9, coxsackievirus B4, citomegalovirus, enterovirus, virus de Epstein-Barr y virus de hepatitis B. También se relacionan *Mycoplasma pneumoniae*, mordeduras de arácnidos (loxsóceles), veneno de serpientes y consumo crónico de estupefacientes, como cocaína, morfina, pseudoefedrina, marihuana y cristal.^{1,2,31-34}

Hay reportes en la bibliografía donde la causa fue el contacto con mercurio, y se formula la hipótesis de que PEGA forme parte del mismo espectro clínico del denominado síndrome de Babbon, pero con sintomatología más expresiva.^{35,36}

En la era que vivimos, de abuso prescriptivo de antibióticos, entre otros medicamentos, cabe presagiar que habrá más casos de PEGA. En efecto, los fenómenos de hipersensibilización o de "reacciones inmunológicas de recuerdo" inducidas y reactivadas por células T se precisan cada vez más.³⁷

La fisiopatología de PEGA propone que las células CD8+ y CD4 específicas son las primeras en reaccionar, y, por conducto de citocinas tipo IL-5, IL-8 y eotaxina, son estímulo migratorio neutrofílico, que a su vez formarán sin tardanza vesículas de rápida progresión a pústulas.^{38,39}

El tiempo prodromico habitual de PEGA varía de siete a 18 días. El primer episodio de PEGA ocurre de dos a tres semanas de la administración del nuevo fármaco y puede recurrir tan sólo en dos días ante una nueva exposición, ya probado mediante test *in vitro*.^{1,2,39}

Tabla 1.*Criterios para el diagnóstico de pustulosis exantemática generalizada y aguda (tomado de Rojeau² / Grupo EuroSCAR³)

1. Aparición súbita de numerosas pústulas menores a 5 mm, no foliculares, acompañadas de eritema y edema generalizado, con predominio acral más que troncal, eventualmente asociado a exantema escarlatinoide, púrpura o lesiones en escarapela.
2. Histopatología que muestre pústulas subcorneales o intraepidérmicas con edema de la dermis, infiltrados eosinofílicos y necrosis focal de queratinocitos.
3. Fiebre mayor a 38° C.
4. Neutrofilia.
5. Elevación de reactantes de fase aguda (VSG transaminasas).
6. Progresión aguda y evolución autorresolutiva en menos de dos semanas.

El pronóstico en general es bueno. Sin embargo, surgen complicaciones en algunos pacientes por fiebre persistente, sobreinfección cutánea o estado de desnutrición crónica, en cuyo caso la mortalidad se ha reportado hasta en 5%.^{3,4}

A la APC también se le llama anticoncepción de emergencia;^{5,7} interceptación (*interception*) poscoital, píldora del día siguiente (*post day*) o de la mañana después;⁴⁰ estas últimas denominaciones pueden inducir a error respecto del periodo límite para su administración.

En nuestro medio, el producto más común es levonorgestrel. Ninguno de sus cuatro metabolitos se había reportado como causa de PEGA.³⁰

La falta de información y precocidad puede provocar en los adolescentes un consumo desmedido de esta píldora, que, aun sin requerir receta, se recomienda sólo en casos urgentes (opción ocasional) y máximo una vez por año.^{41,42}

La píldora poscoital aún es motivo de una serie de tabúes, miedos injustificados y desconocimiento por parte de la población y de los profesionales, lo que genera un consumo excesivo y riesgoso que puede desplazar al método regular anticonceptivo. Con información adecuada y oportuna podremos mejorar el conocimiento y actitud en general, si bien ya Benjamín Franklin sentenciaba: “podemos dar consejos, pero no podemos dar conducta”.

*El caso fue informado a la Subsecretaría de Regulación y Fomento Sanitario, de la Dirección de Insumos para la Salud de la Secretaría de Salud, de acuerdo con lo tipificado en la forma SSA-03-021.

BIBLIOGRAFÍA

1. Callen JP, Jorizzo JL, Bologna JL, Piette WW, Zone JJ. *Dermatological signs of internal disease*. 4a ed. Filadelfia, Saunders Elsevier, 2009; 401- 410.
2. Roujeau JC, Bioulac-Sage P, Bourreau C et al. "Acute generalized exanthematous pustulosis: Analysis of 63 cases". *Arch Dermatol* 1991; 127: 1333-1338.
3. Sidoroff A, Dunant A, Viboud C et al. "Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) –results of a multinational case-control study (EuroSCAR)". *Br J Dermatol* 2007; 157: 989-996.
4. Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JN et al. "Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) –a clinical reaction pattern". *J Cutan Pathol* 2001; 28: 113-119.
5. Beylot C, Bioulac P, Doutre MS. "Acute generalized exanthematic pustuloses (four cases)". *Ann Dermatol Venereol* 1980; 107: 37-48.
6. Bernard P, Lizeaux-Parneix V, Miossec V et al. "HLA et prédisposition génétique dans les pustuloses exanthématisques (PEAG) et les exanthèmes maculapapuleux (EMP)". *Ann Dermatol Venereol* 1995; 122: S38-S39.
7. Baker H, Ryan TJ. "Generalized pustular psoriasis. A clinical and epidemiological study of 104 cases". *Br J Dermatol* 1968; 80: 771-793.
8. Chang SL, Huang YH, Yang CH et al. "Clinical manifestations and characteristics of patients with acute generalized exanthematous pustulosis in Asia". *Acta Derm Venereol* 2008; 88: 363-365.
9. Ersoy S, Paller AS, Mancini AJ. "Acute generalized exanthematous pustulosis in children". *Arch Dermatol* 2004; 140: 1172-1173.
10. Soto-Ortiz JA, Guzmán-Sánchez DA. "Pustulosis generalizada de inicio súbito". *Piel* 2006; 21(3): 151-153.
11. Sulewski RJ Jr, Blyumin M, Kerdel A. "Acute generalized exanthematous pustulosis due to clindamycin". *Dermatol Online J* 2008; 14: 1-8.
12. Kapoor R, Flynn C, Heald PW et al. "Acute generalized exanthematous pustulosis induced by clindamycin". *Arch Dermatol* 2006; 142: 1080-1081.
13. Grieco T, Cantisani C, Innocenzi D et al. "Acute generalized exanthematous pustulosis caused by piperacillín/tazobactam". *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 732-733.
14. Guevara-Gutierrez E, Uribe-Jimenez E, Diaz-Canchola M, Tlacuilo-Parra A. "Acute generalized exanthematous pustulosis: Report of 12 cases and literature review". *International Journal of Dermatology* 2009; 48: 253-258.
15. Heinemann C, Wiesend CL, Hippler C et al. "Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) after oral use of amphotericin B". *J Am Acad Dermatol* 2007; 57(supl. 2): S61-S63.

16. Paradisi A, Bugatti L, Sisto T et al. "Acute generalized exanthematous pustulosis induced by hydroxychloroquine: Three cases and a review of the literature, case series". *Clin Ther* 2008; 30: 930-940.
17. Elston GE, Johnston GA, Mortimer NJ et al. "Acute generalized exanthematous pustulosis associated with azathioprine hypersensitivity". *Clin Exp Dermatol* 2006; 32: 52-53.
18. Martins A, Lopes LC, Paiva-Lopes MJ et al. "Acute generalized exanthematous pustulosis induced by hydroxychloroquine". *Eur J Dermatol* 2006; 16: 317-318.
19. Teixeira M, Silva E, Selores M. "Acute generalized exanthematous pustulosis induced by nimesulide". *Dermatol Online J* 2006; 12: 20.
20. Bar M, John L, Wonschik S et al. "Acute generalized exanthematous pustulosis induced by high-dose prednisolone in a young woman with optic neuritis owing to disseminated encephalomyelitis". *Br J Dermatol* 2008; 159: 251-252.
21. Huang YM, Lee WR, Hu CH et al. "Propafenone induced acute generalized exanthematous pustulosis". *Int J Dermatol* 2005; 44: 256-257.
22. Komericki P, Grims R, Kränke B et al. "Acute generalized exanthematous pustulosis from dalteparin". *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 718-721.
23. Patrizi A, Tabanelli M, Antonucci A et al. "Acute generalized exanthematous pustulosis induced by pentoxifylline". *Int J Dermatol* 2007; 46: 1310-1311.
24. Valks R, Fraga J, Muñoz E et al. "Acute generalized exanthematous pustulosis in patients receiving high-dose chemotherapy". *Arch Dermatol* 1999; 135: 1418-1420.
25. Sugita K, Nishio D, Kabashima K et al. "Acute generalized exanthematous pustulosis caused by sennoside in a patient with multiple myeloma". *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 517-519.
26. Tsai YS, Tu ME, Wu YH et al. "Hydroxyzine-induced acute generalized exanthematous pustulosis". *Br J Dermatol* 2007; 157: 1296-1297.
27. Coe JW, Brooks PR, Vettelino MG et al. "Varenicline: An alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist for smoking cessation". *J Med Chem* 2005; 48: 3474-3477.
28. Oncken C, Gonzales D, Nides M et al. "Efficacy and safety of the novel selective nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, varenicline, for smoking cessation". *Arch Intern Med* 2006; 166: 1571-1577.
29. Duparc A, Gosset P, Caron J, Lasek A, Modiano P. "Acute generalized exanthematous pustulosis caused by varenicline". *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 1092-1115.
30. Litt JZ. *Litt's drug eruption reference manual*. 15a ed. Filadelfia, Informa Healthcare, 2009, 590-592.
31. Davidovici BB, Pavel D, Cagnano E et al. "Acute generalized exanthematous pustulosis following a spider bite: Report of 3 cases". *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 525-529.
32. Lu LK, High WA. "Acute generalized exanthematous pustulosis caused by illicit street drugs?" *Arch Dermatol* 2007; 143: 430-431.
33. Kardaun SH, de Monchy JG. "Acute generalized exanthematous pustulosis caused by morphine, confirmed by positive patch test and lymphocyte transformation test". *J Am Acad Dermatol* 2006; 55(supl. 2):S21-S23.
34. Salem BC, Slim R, Denguezli M et al. "Pseudoephedrine induced acute generalized exanthematous pustulosis". *Int J Dermatol* 2008; 47: 418-419.
35. Lerch M, Bircher AJ. "Systematically induced allergic exanthem from mercury". *Contact Dermatitis* 2004; 50: 349-353.
36. Belhadjali H, Mandhoudi S, Moussa A, Njim L, Amri M, Zakhama A, Zili J. "Mercury-induced acute generalized exanthematous pustulosis misdiagnosed as a drug-related case". *Contact Dermatitis* 2008; 59: 52-54.
37. Britschgi M, Steiner UC, Schmid S et al. "T-cell involvement in drug-induced acute generalized exanthematous pustulosis". *J Clin Invest* 2001; 107: 1433-1441.
38. Schmid S, Kuechler PC, Britschgi M et al. "Acute generalized exanthematous pustulosis: Role of cytotoxic T cells in pustule formation". *Am J Pathol* 2002; 161: 2079-2086.
39. Lazarov A, Livni E, Halevy S. "Generalized pustular drug eruptions: Confirmation by *in vitro* tests". *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998; 10: 36-41.
40. Kubba A. "Anticoncepción hormonal postcoital". *Revista Europea de Contracepción y Salud Reproductiva* 1997; 2: 101-104.
41. Glasier A, Baird D. "The effects of self-administering emergency contraception". *N Engl J Med* 1998; 339: 1-4.
42. Trussell J, Duran V, Shochet T, Moore K. "Access to emergency contraception". *Obstet Gynecol* 2000; 95: 267-270.