

Pustulosis exantemática aguda generalizada inducida por ceftriaxona

Acute generalized exanthematous pustulosis induced by ceftriaxone

Guadalupe Sarahí Villanueva Olguín,¹ Ignacio Martínez Soto,² Jesús Melchor Parral Pacheco³ y Héctor Miguel Cázares Magaña⁴

¹ Médico residente de segundo año de Medicina Interna

² Médico residente de tercer año de Medicina Familiar

³ Médico dermatólogo adscrito

⁴ Médico anatomopatólogo adscrito

Hospital General Regional 1, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Querétaro

RESUMEN

La pustulosis exantemática generalizada aguda, aunque rara y con baja mortalidad, produce afectación sistémica hasta en 20% de los pacientes; es causada por medicamentos hasta en 93% de los casos, de los cuales una cuarta parte son antibióticos. Cursa con pústulas estériles no foliculares que remiten dos semanas después del retiro del agente causal, pero puede causar alteraciones sistémicas como fiebre, leucocitosis, neutrofilia e hipocalcemia. El diagnóstico es clínico y se complementa con estudios de laboratorio y biopsia. Se trata suspendiendo el medicamento causante y con esteroides tópicos. La ceftriaxona ocasiona este padecimiento en 9.3% de casos en Asia, se reporta poco en América Latina y México, lo que no necesariamente significa que no suceda.

Exponemos el caso de una paciente de 68 años con antecedentes de esclerodermia, hipotiroidismo y enfermedad celíaca. Comenzó su padecimiento el 1 de marzo de 2022 al presentar un episodio febril, acompañado de malestar general, náusea, astenia, adinamia, disuria, polaquiuria y tenesmo vesical. Mostró un examen general de orina con datos de infección, por lo que se inició tratamiento con ceftriaxona, luego de cuatro dosis, apareció una dermatosis generalizada caracterizada por eritema, edema leve en la región de la cara anterior de los brazos y el tórax, en las piernas tenía escama laminar de aspecto postinflamatorio, en los muslos se observaron múltiples pústulas no foliculares; además presentaba leucocitosis con neutrofilia, por lo que se suspendió la ceftriaxona y se indicaron medidas de soporte; tuvo buena evolución y posterior egreso.

PALABRAS CLAVE: *pustulosis exantemática generalizada aguda, ceftriaxona, reacciones adversas cutáneas a medicamentos.*

ABSTRACT

Acute generalized exanthematous pustulosis, although rare and with low mortality, produces systemic involvement in up to 20% of patients; it is caused by drugs in up to 93% of the cases, of which a quarter are antibiotics. It presents with non-follicular sterile pustules that subside two weeks after suspending the causal agent, but can cause systemic alterations such as fever, leukocytosis, neutrophilia and hypocalcemia. The diagnosis is clinical and is complemented by laboratory studies and biopsy. It is treated by eliminating the offending drug and topical steroids. Ceftriaxone is the cause of this condition in 9.3% of cases in Asia, little reported in Latin America and Mexico. We present the case of a 68-year-old female with a history of scleroderma, hypothyroidism, and celiac disease. She began her current illness on March 2022, presenting a febrile episode, accompanied by malaise, nausea, asthenia, adynamia, dysuria, polyuria, and bladder urgency, presenting a general urine test with data of infection, starting treatment with ceftriaxone, after four doses she presented generalized dermatosis, characterized by erythema, mild edema in the face, arms and chest, on the legs she presented post-inflammatory lamellar scale, on the thighs multiple non-follicular pustules. Also leukocytosis with neutrophilia, so ceftriaxone was suspended, with good progression.

KEYWORDS: *acute generalized exanthematous pustulosis, ceftriaxone, cutaneous adverse drug reactions.*

CORRESPONDENCIA

Dra. Guadalupe Sarahí Villanueva Olguín ■ sarahivillanueva35@gmail.com ■ Teléfono: 44 2431 7007
Calle Francisco Villa s/n, El Pinto, C.P. 76223, Santa Rosa Jáuregui, Querétaro

Introducción

Las reacciones adversas cutáneas graves a medicamentos (SCAR, por sus siglas en inglés) son poco comunes, pero con morbimortalidad significativa.¹ A diferencia de las reacciones adversas leves a medicamentos, que son mediadas por inmunoglobulina E, las SCAR son reacciones de hipersensibilidad tardías mediadas por células T.² Incluyen el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) y la reacción a medicamentos con síntomas eosinofílicos y sistémicos (DRESS).³ Se caracteriza por la aparición súbita de pústulas estériles no foliculares y pruriginosas sobre una base eritematoedematosa, con inicio en los pliegues axilar, inguinal y submamario, que se extienden al tronco y las extremidades, con descamación de éstas una semana después;⁴ se acompañan de fiebre, leucocitosis, neutrofilia, elevación de la proteína C reactiva, eosinofilia e hipocalcemia en 30 y 75% de los casos, respectivamente. Afecta las mucosas en 20 a 25% de los pacientes, con frecuencia se limita a queilitis y llega a provocar falla multiorgánica hasta en 17% de los casos.⁵

El tratamiento principal consiste en suspender el agente causal, con lo cual las lesiones desaparecen dos semanas después. Se utilizan soluciones antisépticas y esteroides tópicos durante la fase pustular y lociones rehidratantes en la fase descamativa.⁶



Figura 1. Eritema con pústulas no foliculares en la cara interna de los muslos.

Caso clínico

Presentamos el caso de una paciente de 68 años de edad, con antecedente de esclerodermia de 18 años de evolución, en tratamiento actual con metrotexate dos tabletas por la mañana y dos por la noche los días viernes, y una tableta de ácido fólico 5 mg el resto de los días. Con hipotiroidismo primario de 12 años de diagnóstico, en tratamiento con levotiroxina tabletas 50 mcg al día; mencionó además enfermedad celiaca diagnosticada hace 18 años, en tratamiento con dieta libre de gluten.

Comenzó su padecimiento actual el día 1 de marzo de 2022 cuando tuvo un episodio febril, acompañado de malestar general, náusea, astenia, adinamia, disuria, poliuria y tenesmo vesical, por lo que acudió a su unidad de medicina familiar donde se le indicó ceftriaxona intramuscular debido a que en el examen general de orina se encontraron datos de infección; luego de la aplicación de cuatro dosis de la misma, empezó con dermatosis generalizada caracterizada por eritema, edema leve en la región de la cara anterior de los brazos y en el tórax anterior, en las piernas tenía escama laminar de aspecto postinflamatorio, en las caras interna y externa de los muslos con múltiples pústulas no foliculares. Por lo anterior, fue al Servicio de Urgencias donde se le recibió hipotensa, con presión arterial media no perfusora, por lo que se decidió iniciar soporte con apoyo vasopresor.

Durante su ingreso se observó presencia de leucocitosis de hasta 32.6 miles/microlitro, con predominio neutrofilico, el resto de estudios de laboratorio se encontraron dentro de parámetros normales. Se decidió suspender la ceftriaxona y se inició tratamiento con piperacilina/tazobactam. Posteriormente fue valorada en el Servicio de Dermatología, donde se le indicó continuar únicamente con medidas de soporte con cuidados generales de la piel con fomentos coloides en las zonas con pústulas y aplica-



Figura 2. Escama laminar de aspecto postinflamatorio en el brazo derecho.

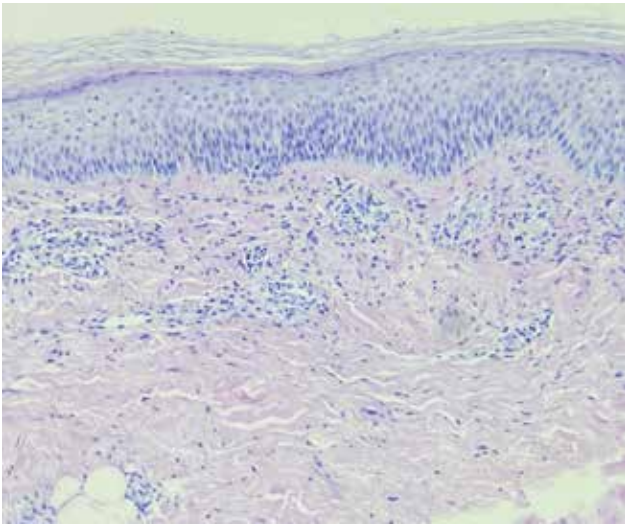


Figura 3. Epidermis con acantosis moderada, hiperqueratosis y paraqueratosis. Infiltrado inflamatorio moderado en la dermis papilar compuesto principalmente por neutrófilos, sin evidencia de depósito de material fibrinoide (H-E 100x).

ción de sustancias emolientes. Se realizó toma de biopsia para correlación histopatológica.

Histológicamente se observó epidermis con acantosis moderada con hiperqueratosis y paraqueratosis, con presencia de pústulas en el estrato córneo; en la dermis tenía infiltrado inflamatorio compuesto por neutrófilos, no se identificó vasculitis ni necrosis fibrinoide; hacia las capas más inferiores el infiltrado era más discreto, el tejido celular subcutáneo no se encontró involucrado, con diagnóstico histopatológico de dermatitis neutrofílica vesiculopustular, con formación de pústulas.

La paciente tuvo buena evolución luego de suspender la ceftriaxona, siete días después de su ingreso los leucocitos estaban dentro de los parámetros normales, sin necesidad de apoyo vasopresor, con mejoría de las lesiones dérmicas y disminución del eritema, únicamente con escama postinflamatoria, por lo que se decidió su egreso.

Discusión

Aunque la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) se autolimita y tiene una mortalidad menor a 5%, provoca daño sistémico en 13.9 a 20% de los casos. Comúnmente aparece 24 a 48 horas luego de la exposición a antibióticos y hasta 10 a 14 días después del uso de otros medicamentos. También se asocia a infecciones (citomegalovirus, neumonía por *Chlamydia*, *Escherichia coli*, entre otras), uso de psoralenos y radiación ultravioleta, metales pesados (mercurio), herbolaria, medios de contraste, mordedura de araña y vacunación, incluida la vacuna contra COVID-19.^{3,5,7,8}

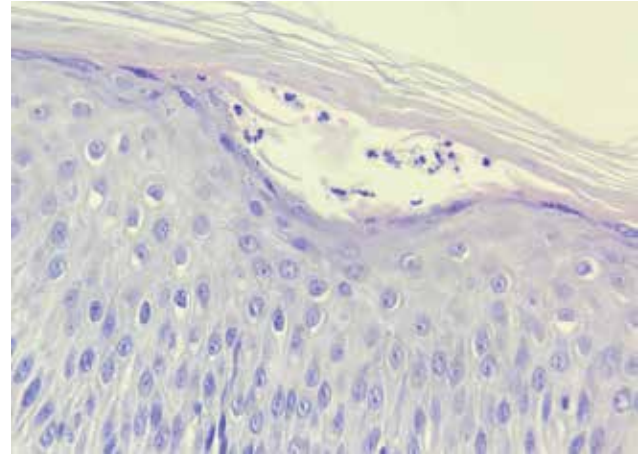


Figura 4. Se observa formación de pequeña pústula en el estrato córneo, con cantidad moderada de neutrófilos en su interior (H-E 100x).

El mecanismo patogénico inicial en el caso de fármacos es la migración a la piel de células T CD4+ y CD8+ específicas del medicamento, apoptosis de queratinocitos, formación de vesículas epidérmicas que se convierten en pústulas estériles conforme se van acumulando neutrófilos, activación de citocinas como IL-17, IL-22, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos y factor de necrosis tumoral alfa, que incrementan el reclutamiento y activación de neutrófilos además de inhibir su apoptosis.

En el estudio histopatológico se pueden encontrar pústulas espongiiformes subcórneas e intraepiteliales, dermis papilar edematosa con infiltrados perivasculares neutrofílicos y eosinofílicos, además de queratinocitos necróticos.

Los criterios EuroSCAR ayudan a diferenciar la PEGA de otras SCAR u otras entidades pustulosas, clasificándola en negativa (cero puntos), posible (1-4), probable (5-7) y definitiva (8-12 puntos) tomando en cuenta los datos clínicos, de laboratorio y biopsia.^{5,6,9}

La prueba de parche puede ser útil cuando se sospecha de varios fármacos, con una sensibilidad de hasta 58% dependiendo del medicamento involucrado.¹⁰

En México existe un informe de 12 casos de PEGA, en el que dos de ellos fueron causados por cefalosporinas (cefotaxima y cefalexina) y un reporte de caso en el que la ceftriaxona fue el agente causal.^{11,12}

Conclusiones

Aunque se desconoce el mecanismo fisiopatológico, en una serie de 297 casos de PEGA publicada en enero de 2022 se encontró que los antibióticos fueron la causa más frecuente (25.7%), seguidos de tratamientos hematológicos/cardiovasculares (13.9%), agentes antineoplásicos (6.3%), antiinflamatorios y antirreumáticos (3.9%), hidroxiclоро-

quina (6.6%), analgésicos (4.5%), corticoides de uso sistémico (4.3%) y medios de contraste (5.7%).

Hay informes de PEGA después de la aplicación de vacunas contra difteria, tétanos, tos ferina, sarampión, rubéola, influenza y neumococo; y en 2021 se reportó el caso de una mujer coreana de 32 años con PEGA posterior a la vacunación contra COVID-19.

Una serie de casos en Asia reportó el uso de esteroides sistémicos en 21% de pacientes con PEGA, en quienes notaron disminución en la estancia hospitalaria, sin que hubiera diferencia en la mortalidad de ambos grupos; sin embargo, el tamaño de la muestra fue pequeño, con una alta posibilidad de sesgo. Otros estudios han demostrado incremento de la morbimortalidad con el uso de esteroides sistémicos.^{3,4,7,8}

Como se mencionó, el tratamiento principal consiste en suspender el agente causal, con esto las lesiones desaparecen dos semanas después, como en el caso de nuestra paciente, en el que tras suspender el tratamiento con ceftriaxona y la aplicación de medidas generales, como uso de emolientes, las lesiones mejoraron considerablemente hasta su posterior desaparición, sin necesidad de uso de esteroides sistémicos.

Con el creciente uso de ceftriaxona en nuestro país, incluso en el medio extrahospitalario, resulta imprescindible tener en consideración este diagnóstico para un tratamiento correcto y oportuno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guvenir H, Arikoglu T, Vezir E y Misirlioglu ED, Clinical phenotypes of severe cutaneous drug hypersensitivity reactions, *Curr Pharm Des* 2019; 25(36):3840-54.
2. Mustafa SS, Ostrov D y Yerly D, Severe cutaneous adverse drug reactions: presentation, risk factors, and management, *Curr Allergy Asthma Rep* 2018; 18(4):26.
3. Oh DAQ, Yeo YW, Choo KJL, Pang SM, Oh CC y Lee HY, Acute generalized exanthematous pustulosis: epidemiology, clinical course, and treatment outcomes of patients treated in an Asian academic medical center, *JAAD Int* 2021; 3:1-6.
4. Zhang J, Lei Z, Xu C, Zhao J y Kang X, Current perspectives on severe drug eruption, *Clin Rev Allergy Immunol* 2021; 61(3):282-98.
5. Feldmeyer L, Heidemeyer K y Yawalkar N, Acute generalized exanthematous pustulosis: pathogenesis, genetic background, clinical variants and therapy, *Int J Mol Sci* 2016; 17(8):1214.
6. Szatkowski J y Schwartz RA, Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP): a review and update, *J Am Acad Dermatol* 2015; 73(5):843-8.
7. Kang SY, Park SY, Kim JH, Lee SM y Lee SP, Pustulosis exantemática generalizada aguda inducida por la vacuna COVID-19, *Korean J Intern Med* 2021; 36(6):1537-8.
8. Vallejo-Yagüe E, Martínez-De la Torre A, Mohamad OS, Sabu S y Burden AM, Drug triggers and clinic of acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP): a literature case series of 297 patients, *J Clin Med* 2022; 11(2):397.
9. Sussman M, Napodano A, Huang S, Are A, Hsu S y Motaparthy K, Pustular psoriasis and acute generalized exanthematous pustulosis, *Medicina (Kaunas)* 2021; 57(10):1004.
10. Phillips EJ, Bigliardi P, Bircher AJ *et al.*, Controversies in drug allergy: testing for delayed reactions, *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143(1):66-73.
11. Guevara-Gutiérrez E, Uribe-Jiménez E, Díaz-Canchola M y Tlacuilo-Parra A, Acute generalized exanthematous pustulosis: report of 12 cases and literature review, *The International Society of Dermatology* 2009; 48(1):253-8.
12. Álvaro-Vázquez J, Bernabé-Del Río C, Maya-Aranda SE y Espinosa-Tavitas M, Pustulosis exantemática generalizada aguda inducida por ceftriaxona, *Med Cutan Iber Lat Am* 2016; 44(3): 216-20.