

Pustulosis exantemática generalizada aguda complicada con necrosis tubular aguda: reporte de caso

Miguel Ángel Montiel-Alfonso ^a; Jorge Catalino Avalos Larroza ^b; Mauricio Dos Santos García ^c; Santiago Troche Von Glasenapp ^d; José García Machado ^e

- a. Servicio de Clínica Médica I. Departamento de Medicina Interna. Hospital Central del Instituto de Previsión Social. Universidad Católica Nuestra Señora de la Asunción. Facultad de Ciencias de la Salud. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9541-4614>
- b. Servicio de Clínica Médica I. Departamento de Medicina Interna. Hospital Central del Instituto de Previsión Social. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9222-3604>
- c. Servicio de Clínica Médica I. Departamento de Medicina Interna. Hospital Central del Instituto de Previsión Social. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2807-3094>
- d. Servicio de Clínica Médica I. Departamento de Medicina Interna. Hospital Central del Instituto de Previsión Social. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-4118-5627>
- e. Servicio de Clínica Médica I. Departamento de Medicina Interna. Hospital Central del Instituto de Previsión Social. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6345-9930>

[10.22517/25395203.25840](https://doi.org/10.22517/25395203.25840)

Resumen

La pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) es una reacción cutánea adversa grave caracterizada por la aparición rápida de pústulas estériles no foliculares sobre una base eritematosa. En la mayoría de los casos, se relaciona con la administración de fármacos, siendo los antibióticos los más frecuentemente implicados, aunque una amplia gama de medicamentos puede desencadenar esta condición. Típicamente, dentro de las 48 horas posteriores a la exposición al fármaco causal, se presenta fiebre y erupción pustulosa acompañada de leucocitosis.

Se describe el caso de un hombre de 57 años ingresado por una úlcera en el pie derecho, quien, tras varios días de tratamiento con meropenem y vancomicina, desarrolló una erupción cutánea generalizada con fiebre, leucocitosis con eosinofilia y lesión renal aguda. La biopsia cutánea confirmó el diagnóstico de PEGA. El paciente recibió tratamiento con pulsos de metilprednisolona, hidroxicina y mupirocina tópica, con notable mejoría clínica y alta hospitalaria.

Este caso resalta la importancia de reconocer tempranamente las reacciones cutáneas graves inducidas por antibióticos y su potencial asociación con complicaciones sistémicas, como la necrosis tubular aguda, enfatizando la necesidad de un abordaje diagnóstico y terapéutico oportuno para reducir la morbimortalidad.

Palabras clave: pustulosis exantemática generalizada aguda; meropenem; vancomicina; reacciones adversas cutáneas graves.

Abstract

Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) is a severe cutaneous adverse reaction characterized by the rapid onset of non-follicular sterile pustules on an erythematous base. In most cases, it is associated with drug administration, with antibiotics being the most frequently implicated, although a wide range of medications can trigger this condition. Typically, within 48 hours after exposure to the causal drug, fever and pustular eruption accompanied by leukocytosis occur. We present the case of a 57-year-old man admitted to the hospital with a right foot ulcer, who after several days of treatment with meropenem and vancomycin developed a generalized skin rash with fever, leukocytosis with eosinophilia, and acute kidney injury. A skin biopsy confirmed the diagnosis of AGEP. The patient received treatment with methylprednisolone pulses, hydroxyzine, and topical mupirocin, which led to significant clinical improvement and allowed hospital discharge. This case highlights the importance of early recognition of severe antibiotic-induced cutaneous reactions and their potential association with systemic complications such as acute tubular necrosis, underscoring the need for timely diagnostic and therapeutic interventions to reduce morbidity and mortality.

Keywords: Acute generalized exanthematous pustulosis; meropenem; vancomycin; severe cutaneous adverse reactions.

Introducción

La pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) es una dermatosis neutrofílica poco común y de aparición súbita, caracterizada por la erupción de múltiples pústulas estériles, de pequeño tamaño, no foliculares, sobre una base eritematoedematosa (1). La frecuencia estimada es de aproximadamente 1 a 5 casos por millón de habitantes al año (2). Su presentación puede ocurrir en cualquier grupo etario, con una predilección significativa por el sexo femenino (1).

Se asocia principalmente con la ingestión de fármacos en más del 90%

de los casos (3). Los medicamentos más comúnmente implicados incluyen aminopenicilinas, pristinamicina, sulfonamidas, quinolonas, hidroxicloroquina, terbinafina y diltiazem. Además, en pocos casos se han reportado casos inducidos por infecciones bacterianas, virales y parasitarias, como parvovirus B19, *Mycoplasma*, citomegalovirus, coxsackie B4, *Chlamydia pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Echinococcus* (4).

Clínicamente, la PEGA se presenta con lesiones cutáneas caracterizadas por múltiples pústulas pequeñas, estériles y no foliculares, asociadas con prurito y sensación de quemazón. En algunos casos, estas pústulas pueden confluír, simulando clínicamente un signo de Nikolsky positivo (5). La afectación de las mucosas se observa en aproximadamente el 20% de los casos, generalmente limitada a una sola localización, como la mucosa oral (6). Los síntomas cutáneos suelen estar acompañados de fiebre (≥ 38 °C) y leucocitosis neutrofílica, y en ocasiones se presenta una ligera eosinofilia (5). Es poco frecuente la presentación de síntomas sistémicos, incluida la afectación renal (3). El enfoque terapéutico consiste en retirar el agente causal identificado y proporcionar tratamiento de apoyo, que puede incluir el uso de corticoides tópicos o sistémicos, soluciones antibióticas durante la fase pustulosa y lociones rehidratantes en la fase de descamación (2).

Se describe el caso de un paciente masculino de 57 años que desarrolló PEGA posterior al tratamiento con meropenem y vancomicina, quien, además de las manifestaciones cutáneas características, presentó necrosis tubular aguda.

Presentación del caso

Paciente masculino de 57 años, agricultor, originario del departamento de Cordillera, con antecedentes médicos relevantes que incluyen hipertensión arterial en tratamiento con telmisartán 80 mg/día y diabetes mellitus insulino dependiente, manejada con insulina degludec 28 UI antes del desayuno, sin antecedentes de reacciones alérgicas a fármacos. El paciente ingresó al servicio de urgencias por un cuadro clínico de dos meses de evolución, caracterizado por una úlcera en la región dorsal del pie derecho, asociada con secreción purulenta, eritema, edema e impotencia funcional.

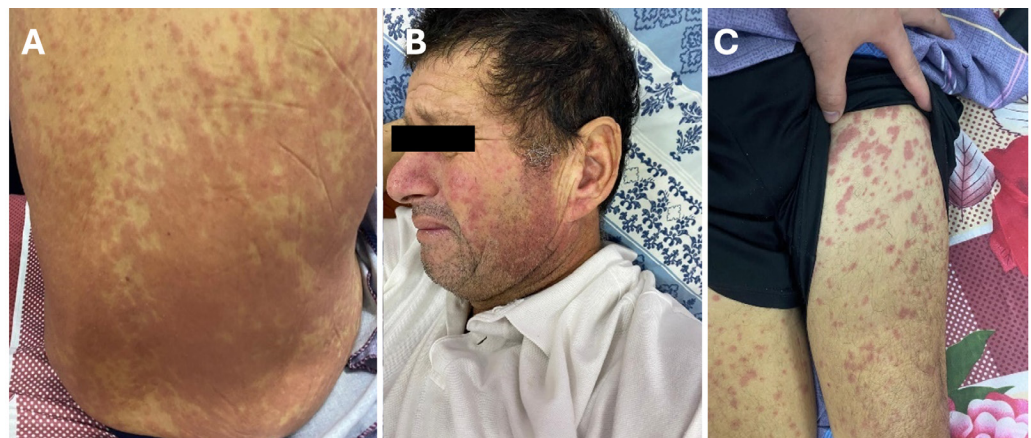
Se estableció el diagnóstico de neuroartropatía de Charcot y se procedió a realizar una fistulectomía quirúrgica por el servicio de Traumatología y Ortopedia. Durante el procedimiento, se obtuvo una muestra para cultivo microbiológico, la cual resultó negativa para crecimiento bacteriano. Posteriormente, se inició terapia antibiótica con clindamicina y ceftriaxona; sin

embargo, no se observó mejoría clínica significativa y persistió la secreción purulenta a través de la fístula cutánea. Ante la falta de respuesta al tratamiento inicial, se solicitó una resonancia magnética del pie, la cual permitió establecer el diagnóstico de osteomielitis crónica. En consecuencia, se decidió ampliar el espectro antibiótico con la combinación de meropenem y vancomicina.

Después de aproximadamente 14 días de dicho tratamiento, el paciente desarrolló episodios de fiebre intermitente y una erupción eritematosa generalizada acompañada de lesiones pustulosas, predominantemente en la región torácica anterior. No se evidenció compromiso hemodinámico ni se identificó otro foco infeccioso adicional.

En el examen físico, se encontraron signos vitales estables y una erupción eritrodérmica que afectaba principalmente el tórax anterior, posterior, rostro y muslos (figura 1). No se evidenció compromiso de las mucosas, el cabello ni las uñas.

Figura 1: Eritrodermia a predominio de tórax posterior, rostro y muslos. A) En tórax posterior se observan múltiples pústulas no foliculares, de contenido claro, confluentes en la mayor parte. B) Pústulas en rostro sobre una base eritematosa. C) Pústula en muslos.

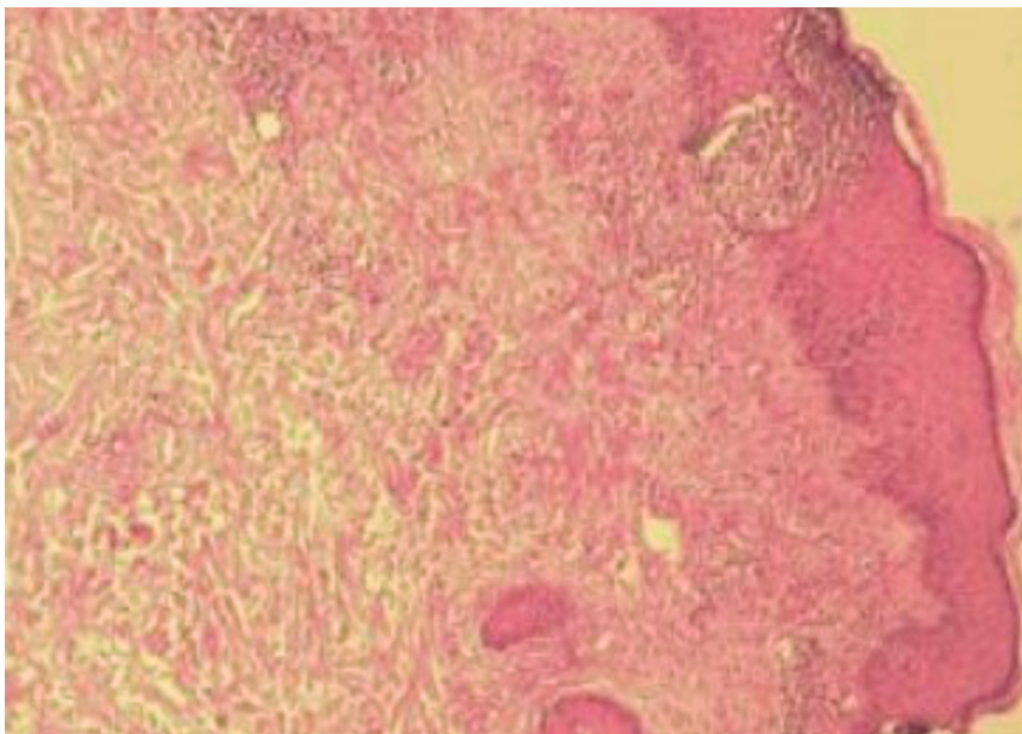


Simultáneamente, los análisis de laboratorio revelaron leucocitosis con eosinofilia significativa (25%) y deterioro renal agudo, con niveles de creatinina que alcanzaron valores de hasta 5.2 mg/dL, descenso de la diuresis a 0.2 mL/kg/h, disminución de la osmolalidad urinaria, eosinofiluria, cilindros granulares y células epiteliales tubulares en el sedimento urinario. Dada la sospecha de una reacción farmacológica adversa, se suspendieron los antibióticos. Se realizaron hemocultivos y urocultivos para descartar otras causas infecciosas y se iniciaron medidas de soporte para la lesión renal aguda.

Posteriormente, se procedió a la toma de biopsias cutáneas y se inició tratamiento con pulsos de metilprednisolona (1000 mg/día durante 5 días), desparasitación y medidas de apoyo, como antihistamínicos y tratamiento tópico.

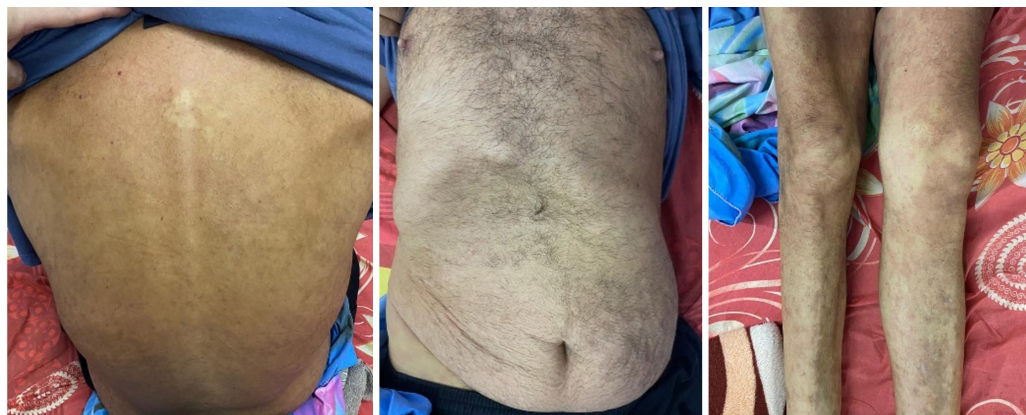
Los resultados de la histopatología de la biopsia cutánea revelaron pústulas neutrofilicas subcorneales e intraepidérmicas, edema en la dermis papilar y un infiltrado inflamatorio perivascular con presencia de neutrófilos y escasos eosinófilos, lo que confirmó el diagnóstico de PEGA (figura 2).

Figura 2: Colecciones subcorneales e intraepidérmicas de neutrófilos, constituyendo microabscesos superficiales. Dermis con infiltrado inflamatorio perivascular por linfocitos y eosinófilos (40x; tinción H&E).



El paciente continuó con tratamiento a base de prednisona oral a una dosis de 40 mg/día durante cuatro días, seguida de una reducción gradual, además de hidroxicina y aplicación tópica de mupirocina. Se observó una notable mejoría clínica (figura 3), así como en los parámetros de laboratorio, lo que permitió el alta hospitalaria tras veinte días de tratamiento.

Figura 3: Mejoría clínica con desaparición de las lesiones tras la suspensión de los fármacos sospechosos y posterior al tratamiento instaurado.



Discusión

La pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) es parte de un grupo de enfermedades cutáneas graves que provocan reacciones adversas severas. Aproximadamente el 90% de los casos son desencadenados por medicamentos, especialmente antibióticos como aminopenicilinas, betalactámicos y otros (8). También se han reportado casos asociados con agentes infecciosos, exposición a sustancias tóxicas como mercurio y metales pesados, quimioterapia, terapias combinadas con radiación y picaduras de insectos (9). En el caso presentado, es probable que haya sido causada por los antibióticos administrados, posiblemente meropenem o vancomicina. Sin embargo, debido a la exposición previa a otros antibióticos, no es posible determinar con certeza el agente causal específico.

Se calcula que la PEGA afecta a entre 1 y 5 personas por cada millón al año (9). Esta condición es más común en mujeres, con una edad promedio de alrededor de 56 años (10). Además, se ha observado una asociación entre la PEGA y un mayor índice de masa corporal (IMC), lo que podría estar relacionado con la regulación positiva de citocinas proinflamatorias secundarias a la obesidad (11). En el caso presentado, el paciente es un hombre cuya edad coincide con el promedio reportado en la literatura para la PEGA. Sin embargo, en cuanto al índice de masa corporal (IMC), el paciente tiene un valor de 22, lo que lo clasifica dentro del rango de peso normal según la Organización Mundial de la Salud (OMS), lo que difiere de la asociación reportada entre PEGA y un mayor IMC.

Según la literatura, el tiempo que transcurre hasta el desarrollo de la PEGA inducida por medicamentos sigue una distribución bimodal (12). En

el caso específico del meropenem, el período de latencia reportado es de aproximadamente 5 a 15 días después de la exposición (13). Por otro lado, para la vancomicina, el tiempo de latencia es más corto, oscilando entre 1,5 y 5 días (14). Esto sugiere que diferentes medicamentos pueden presentar distintos períodos de latencia antes de desencadenar la PEGA. En el caso presentado, el tiempo de latencia hasta el desarrollo de la PEGA fue de 14 días después del inicio de la antibioticoterapia con meropenem y vancomicina, administrados simultáneamente. Este período se encuentra dentro del rango reportado para el meropenem, lo que sugiere que este medicamento podría estar relacionado con la reacción adversa cutánea observada en el paciente.

Los síntomas iniciales suelen incluir fiebre alta y malestar generalizado, acompañados de un aumento en el recuento de leucocitos, especialmente neutrófilos, y eosinofilia en aproximadamente el 30% de los pacientes. Posteriormente, se desarrolla un eritema edematoso y una erupción pustulosa pruriginosa que afecta principalmente el tronco y las áreas intertriginosas, generalmente sin afectar las mucosas (5). Las pústulas son estériles, no relacionadas con los folículos pilosos y suelen ser numerosas. En algunos casos, puede haber afectación de las mucosas, aunque esto ocurre en una minoría de los pacientes y suele limitarse a un solo sitio (9). En el caso reportado, las manifestaciones clínicas fueron similares a lo descrito en la literatura, presentando fiebre, leucocitosis con eosinofilia y una erupción pustulosa generalizada sin compromiso significativo de las mucosas.

Se considera que hay afectación sistémica en la PEGA cuando se produce una disfunción orgánica que se presenta junto con las características cutáneas típicas y no puede atribuirse a otra causa o enfermedad subyacente (5). Según estudios, aproximadamente entre el 17% y el 20% de los casos de PEGA presentan compromiso de órganos internos, siendo los más frecuentemente afectados el hígado, los riñones y los pulmones (15). En el caso presentado, se observó afectación renal significativa, evidenciada por una elevación importante de los niveles de creatinina sérica, acompañada de eosinofilia y otros marcadores de necrosis tubular aguda, como la presencia de cilindros granulares y células epiteliales renales en el sedimento urinario, lo que sugiere daño renal agudo asociado a la PEGA.

El diagnóstico de la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) se basa en una combinación de criterios clínicos y hallazgos histológicos. El grupo EuroSCAR desarrolló un sistema de puntuación que evalúa la mor-

fología de las lesiones, el curso clínico y los resultados histológicos para determinar la probabilidad de PEGA (17). Esta herramienta clasifica a los pacientes en cuatro categorías: PEGA definitiva, probable, posible o no PEGA. En el caso presentado, se alcanzó un total de 10 puntos según este sistema, lo que lo clasifica en la categoría de PEGA definitiva, confirmando el diagnóstico.

Desde el punto de vista histológico, la PEGA se caracteriza por la presencia de pústulas en diferentes capas de la epidermis, incluyendo intra-corneales, subcorneales y/o intraepidérmicas. Además, se observa edema en la dermis papilar y un infiltrado inflamatorio compuesto por neutrófilos y eosinófilos que rodea los vasos sanguíneos y se distribuye de manera intersticial en la dermis (5). Estos hallazgos histopatológicos son compatibles con lo evidenciado en el paciente, lo que apoya la precisión diagnóstica.

Se debe establecer diagnóstico diferencial con psoriasis pustulosa, síndrome DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), necrólisis epidérmica tóxica (NET), pénfigo por IgA, síndrome de Sneddon-Wilkinson, pénfigo herpetiforme, síndrome de Sweet pustuloso y vasculitis con formación de pústulas (18).

El abordaje terapéutico consistió en la inmediata suspensión de los antibióticos sospechosos, meropenem y vancomicina, seguida de la administración de clorfenamina intravenosa para el control de los síntomas y bolos de metilprednisolona para reducir la inflamación. Posteriormente, se inició un régimen de prednisona con dosis descendentes, consistente con las recomendaciones reportadas en la literatura médica para el manejo de esta condición (5).

El pronóstico es, en general, bueno, con resolución del cuadro dentro de las dos semanas; sin embargo, existen casos graves, sobre todo en pacientes de edad avanzada. La mortalidad es aproximadamente del 2% (19).

El caso presentado resulta relevante debido a la rareza de la PEGA, una condición dermatológica poco común. En este paciente, la enfermedad se manifestó con lesiones cutáneas típicas y extensas, acompañadas de compromiso sistémico significativo. Además, la afectación renal asociada constituye una complicación poco frecuente en el contexto de esta enfermedad. A pesar de la gravedad del cuadro clínico, el paciente mostró una respuesta favorable al tratamiento instaurado, lo que destaca la importancia de un enfoque terapéutico oportuno y adecuado.

Conclusiones

La pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) es una reacción cutánea adversa poco frecuente, pero potencialmente grave, cuya identificación temprana resulta fundamental para evitar complicaciones sistémicas.

En el caso presentado, la asociación con antibióticos de amplio espectro (meropenem y vancomicina) y la evolución hacia necrosis tubular aguda subrayan varios puntos clave:

- **Reconocimiento precoz:** La aparición de una erupción pustulosa generalizada en pacientes bajo antibioticoterapia debe alertar sobre la posibilidad de PEGA.
- **Suspensión inmediata del fármaco sospechoso:** Es la medida terapéutica más importante para detener la progresión del cuadro.
- **Evaluación sistémica:** Aunque infrecuente, la afectación renal puede presentarse y requiere un abordaje integral con soporte clínico oportuno.
- **Importancia de la biopsia cutánea:** La confirmación histopatológica es esencial para diferenciar la PEGA de otras dermatosis pustulosas y guiar el tratamiento adecuado.
- **Tratamiento adecuado:** El uso de corticoides sistémicos y medidas de apoyo permitió la resolución clínica y la recuperación funcional en este paciente.

Este caso enfatiza la necesidad de un enfoque diagnóstico amplio y multidisciplinario en las reacciones cutáneas graves, así como la importancia de considerar complicaciones sistémicas poco habituales, como la necrosis tubular aguda, en el contexto de la PEGA.

Financiación: autofinanciada.

Conflictos de intereses: ninguno.

Correspondencia electrónica: miganmontiel@gmail.com

Referencias

1. Ghoshal L, Nandi S, Sarkar A, Das S. Acute generalized exanthematous pustulosis due to meropenem: an unusual side effect of a commonly used drug. *Indian Dermatol Online J.* 2015;6(6):446-8.
2. Feldmeyer L, Heidemeyer K, Yawalkar N. Acute generalized exanthematous pustulosis: pathogenesis, genetic background, clinical variants and therapy. *Int J Mol Sci.* 2016;17(8):1214.
3. Chang SL, Huang YH, Yang CH, Hu S, Hong HS. Clinical manifestations and characteristics of patients with acute generalized exanthematous pustulosis in Asia. *Acta Derm Venereol.* 2008;88(4):363-5.
4. Nantes Castillejo Ó, Zozaya Urmeneta JM, Valcayo Peñalba A, Martínez-Peñuela Virseda JM. Pustulosis exantemática aguda generalizada inducida por omeprazol. *Gastroenterol Hepatol.* 2008;31(5):295-8.

5. Saissi EH, Beau-Salinas F, Jonville-Béra AP, Lorette G, Autret-Leca E, Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Drugs associated with acute generalized exanthematous pustulosis. *Ann Dermatol Venereol*. 2003;130(6-7):612-8.
6. Rajgopal Bala H, Jalilian C, Goh MS, Williams R, Tan G, Chong AH. Two cases of amoxicillin-induced follicular acute localised exanthematous pustulosis. *Australas J Dermatol*. 2017;58(1):e23-5.
7. Moreno-Arrones OM, Carrillo-Gijon R, Sendagorta E, Rios-Buceta L. Acute generalized exanthematous pustulosis simulating Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis associated with the use of vismodegib. *JAAD Case Rep*. 2018;4(2):123-5.
8. Ladhari C, Mokni S, Fathallah N, Zariaa S, Boussofara L, Aounallah A, et al. An unusual photodistributed acute generalized exanthematous pustulosis induced by terbinafine. *Therapies*. 2019;74(4):502-4.
9. Oh DAQ, Yeo YW, Choo KJL, Pang SM, Oh CC, 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.
10. Mofarrah R, Oshriehye M, Ghobadi Aski S, Nazemi N, Nooshiravanpoor P. The necessity of patch testing in determining the causative drug of AGEP. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(7):2156-9.
11. Gallardo MA, Mallela T, Gilkey T, Himed S, Walker TD, Nusbaum KB, et al. Demographic and laboratory differences seen between acute generalized exanthematous pustulosis and drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a cross-sectional analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2023;88(5):1142-5.
12. Parisi R, Shah H, Navarini AA, Muehleisen B, Ziv M, Shear NH, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis: clinical features, differential diagnosis, and management. *Am J Clin Dermatol*. 2023;24:1-19.
13. Henning MA, Opstrup MS, Taudorf EH. Acute generalized exanthematous pustulosis to amoxicillin. *Dermatitis*. 2019;30(4):274-5.
14. Pettit C, Trinidad J, Kaffenberger B. A case of vancomycin-induced acute generalized exanthematous pustulosis confirmed by patch testing. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2020;13(11):35-6.
15. Aiempanakit K, Apinantriyo B. Clindamycin-induced acute generalized exanthematous pustulosis: a case report. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(21):e20389.
16. Szatkowski J, Schwartz RA. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP): a review and update. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(5):843-8.
17. Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JN, Vaillant L, Roujeau JC. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP): a clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol*. 2001;28(3):113-9.
18. Kostopoulos TC, Krishna SM, Brinster NK, Ortega-Loayza AG. Acute generalized exanthematous pustulosis: atypical presentations and outcomes. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(2):209-14.
19. 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.