

<https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v69i6.10857>

## **Pustulosis exantemática aguda generalizada inducida por metotrexato. Reacción adversa infrecuente pero potencialmente grave**

*Acute generalized exanthematous pustulosis  
induced by methotrexate. A rare but serious  
adverse reaction.*

Luz de María Castanedo Lara,<sup>1</sup> Natalia Sánchez Olivo<sup>2</sup>

La pustulosis exantemática aguda generalizada se define como una erupción pustulosa, aguda y de alivio espontáneo, que corresponde a una reacción de la piel frente a determinados estímulos, habitualmente medicamentos o infecciones. Aunque los antibióticos son los desencadenantes más comunes, se han reportado casos asociados con otros medicamentos, incluido el metotrexato. Se caracteriza por la aparición súbita de múltiples pápulas y pústulas sobre una base eritematosa. Las lesiones suelen manifestarse entre uno y doce días tras la exposición al agente causal y remiten espontáneamente al suspenderlo.<sup>1</sup> El diagnóstico se basa en la clínica y el antecedente de la exposición al fármaco; se complementa con estudios de laboratorio y la toma de biopsia.<sup>2</sup>

Se comunica el caso de una paciente de 11 años con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de estirpe B, con expresión aberrante de CD13, quien estaba en fase de consolidación con tratamiento basado en quimioterapia con altas dosis de metotrexato. El último ciclo se aplicó del 24 al 27 de febrero de 2025.

El padecimiento inició el 3 de marzo de 2025 con un cuadro caracterizado por datos sugerentes de intoxicación por metotrexato, con mucositis grado III, edema facial y lesiones eritematosas con aparición de pustulosis exantemática en el tórax anterior y posterior, así como en

<sup>1</sup> Residente de tercer año de pediatría, Hospital Regional de Alta Especialidad Ignacio Morones Prieto, San Luis Potosí, México.

<sup>2</sup> Médico pasante del servicio social, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de San Luis Potosí (UASLP), San Luis Potosí, México.

**ORCID**  
<https://orcid.org/0009-0006-6676-0987>

**Recibido:** abril 2025

**Aceptado:** julio 2025

**Correspondencia**  
Luz de María Castanedo Lara  
castanedo29@gmail.com

**Este artículo debe citarse como:**  
Castanedo-Lara LM, Sánchez-Olivo N. Pustulosis exantemática aguda generalizada inducida por metotrexato. Reacción adversa infrecuente pero potencialmente grave. Dermatol Rev Mex 2025; 69 (6): 930-932.

las regiones cervical y mandibular, tipo pustuloso no folicular, con escama laminar. **Figuras 1, 2 y 3**

Se interconsultó al dermatólogo, que indicó tratamiento con hidrocortisona tópica durante tres días, crema emoliente y baño con *syndet*.

Se mantuvo en vigilancia con cuantificación continua de las concentraciones séricas de metotrexato, con un valor inicial de 109.07 al ingreso y descenso progresivo hasta valores seguros ( $< 0.05 \mu\text{mol/L}$ ). En términos cutáneos, la paciente evolucionó favorablemente, con mejoría notable, disminución del eritema y únicamente escama posinflamatoria residual.

La pustulosis exantemática aguda generalizada es una reacción adversa cutánea poco frecuente, pero potencialmente grave. Ocurre en 1 a 5 casos por cada millón de personas al año. La mortalidad es menor al 5%; sin embargo, puede sobrevenir con afectación sistémica e insuficiencia orgánica en los casos más graves.<sup>3,4</sup> La principal causa de esta enfermedad es farmacológica.<sup>5</sup> En la mayoría de los casos se asocia con la administración de antibióticos; sin embargo, existen reportes aislados que describen



**Figura 1.** Dermatitis en el tórax anterior con pústulas milimétricas, asentadas en una base eritematosa.



**Figura 2.** Dermatitis en el tórax posterior, caracterizada por pústulas de 1 mm de diámetro, puntiformes, con base eritematosa.



**Figura 3.** Dermatitis en la región cervical y mandibular con pústulas de 1 a 2 mm de diámetro, con base eritematosa y áreas con escama laminar.

la vinculación con otros fármacos terapéuticos, como el metotrexato, que es un antimetabolito prescrito en el tratamiento de diversas enfermedades inflamatorias y neoplasias hematológicas.<sup>6</sup>

La pustulosis exantemática aguda generalizada es una reacción cutánea severa que sobreviene, generalmente, en los primeros 10 días después de la administración del fármaco causante. Su fisiopatología está mediada por una respuesta inmunológica de hipersensibilidad tipo IV, en la que participan linfocitos T y neutrófilos. El metotrexato actúa como un hapteno en la piel, uniéndose a proteínas y formando un complejo, que es presentado por células presentadoras de antígenos, activando los linfocitos T que, a su vez, secretan IL-8, que reclutan neutrófilos al sitio de la reacción inflamatoria. Se produce una acumulación de neutrófilos en la epidermis, lo que da lugar a la formación de pápulas y pústulas, características de esta afección dermatológica.<sup>7</sup>

En pacientes tratados con metotrexato se observa un daño directo en las células de la epidermis debido a que éste inhibe la dihidrofolato reductasa, lo que interfiere con la síntesis de ADN y resulta en una dismaduración epidérmica.<sup>6</sup>

En este contexto, las reacciones cutáneas pueden ser más intensas o de manifestación atípica.<sup>8</sup> El inicio del cuadro clínico coincidió con concentraciones séricas elevadas de metotrexato ( $> 100 \mu\text{mol/L}$ ), lo que refuerza la sospecha de toxicidad sistémica secundaria a este fármaco. Aunque no es una causa común, el metotrexato puede desencadenar esta reacción cutánea, especialmente cuando hay acumulación tóxica del fármaco.

El proceso terapéutico consistió en la suspensión inmediata del metotrexato, inicio de medidas para su eliminación (hiperhidratación, alcalinización de la orina, ácido folínico), así como tratamiento sintomático dermatológico con esteroides tópicos y emolientes. La evolución

favorable de la paciente, con alivio progresivo de las lesiones cutáneas y normalización de las concentraciones séricas de metotrexato, confirmó el diagnóstico clínico de pustulosis exantemática aguda generalizada secundaria a este fármaco.

Este caso contribuye a la bibliografía médica al documentar una manifestación poco común de pustulosis exantemática aguda generalizada en una paciente pediátrica oncológica, subrayando la importancia del reconocimiento temprano de esta enfermedad para iniciar el tratamiento adecuado y evitar complicaciones. Asimismo, pone en evidencia la necesidad de vigilancia estrecha durante la administración de metotrexato a dosis altas, especialmente en pacientes con factores de riesgo de toxicidad.

## REFERENCIAS

1. Herrera Sánchez M, Suárez Fernández R, Repáraz González JC, et al. Pustulosis exantemática aguda generalizada: variante eosinofílica. *Actas Dermosifiliogr* 2001; 92 (4): 167-173.
2. Puebla-Miranda M, González-Rivera C, Reséndiz-Carmona G, Vázquez-Velo JA. Pustulosis exantemática aguda generalizada. *Dermatol Rev Mex* 2023; 67 (4): 536-542. <https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v67i4.8991>
3. Ocerin-Guerra I, Gomez-Bringas C, Aspe-Unanue L, Ratón-Nieto JA. Pustulosis exantemática aguda generalizada inducida por nistatina. *Actas Dermosifiliogr* 2012; 103 (10): 927-8.
4. Gervasini G, Mota-Zamorano S. Clinical implications of methotrexate pharmacogenetics in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Curr Drug Metab* 2019; 20 (4): 313-330. <https://doi.org/10.2174/1389200220666190130161758>
5. Gómez-Chicre V, Camacaro MG, Guijarro J, et al. Pustulosis exantemática generalizada aguda en paciente pediátrico polimedicado con traumatismo craneoencefálico. *Rev Asoc Colomb Dermatol Cir Dermatol* 2022; 30 (1): 52-9. <https://doi.org/10.29176/2590843X.1730>
6. García de Villalta MJ, Ruiz-Genao D, Álvarez-Ruiz S, et al. Toxicodermia por metotrexato con marcada dismaduración epidérmica. *Actas Dermosifiliogr* 2004; 95 (9): 567-570.
7. Siegfried EC, Arkin LM, Chiu YE, et al. Methotrexate for inflammatory skin disease in pediatric patients: Consensus treatment guidelines. *Pediatr Dermatol* 2023; 40 (5): 789-808. <https://doi.org/10.1111/pde.15327>
8. Parisi R, Shah H, Navarini AA, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis: Clinical features, differential diagnosis, and management. *Am J Clin Dermatol* 2023; 24 (4): 557-575. <https://doi.org/10.1007/s40257-023-00779-3>