



# Mucositis oral como consecuencia del uso de Metotrexato

## Oral mucositis as a result of the use of Methotrexate

 <http://dx.doi.org/10.35954/SM2019.38.1.7>

María Inés Araújo <sup>a</sup>  <https://orcid.org/0000-0002-1215-4512>

Paola Piastra <sup>a</sup>  <https://orcid.org/0000-0002-7182-0183>

Cecilia Colina <sup>b</sup>  <https://orcid.org/0000-0002-2684-3482>

(a) Servicio Odontológico - CAZ N°1 Base Aérea Boizo Lanza, SSFAU. Montevideo. Uruguay.

(b) Servicio Odontológico - CAU Batallón Cnel. V. Alegre de Ing. de Cbte. N°4. Maldonado. Uruguay.

### RESUMEN

El Metotrexato es un antimetabolito del ácido fólico y agente inmunosupresor. Inhibiendo la síntesis del ácido fólico, reduce la proliferación celular. Se ha usado para tratar enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoidea, o formando parte de la quimioterapia contra varios tipos de cáncer. Su uso puede producir una gran variedad de efectos adversos, entre los que se encuentra la Mucositis Oral. Ésta constituye una pérdida de la integridad de la mucosa, representando así una puerta de entrada para microorganismos de la microflora bucal, predisponiendo a los pacientes a la infección, sobre todo durante períodos de neutropenia. Describimos dos casos clínicos: el primero es de una paciente con diagnóstico de artrosis reumatoidea de 40 años de evolución, medicada con Metotrexato, con varias lesiones orales, a la que se remitió al médico de cabecera con un diagnóstico presuntivo de mucositis por Metotrexato y a los 20 días de suspendido el fármaco, la evolución fue favorable. El segundo caso clínico es de una paciente con diagnóstico de artritis reumatoidea de 12 años de evolución con lesiones ulcerativas a nivel oral, y un diagnóstico presuntivo de mucositis por Metotrexato. Se la remitió a su médico tratante y al suspender el fármaco, la evolución fue favorable en los controles sucesivos. Con el fin de tratar y prevenir la mucositis se han utilizado una gran variedad de tratamientos, la mayoría de ellos con resultados contrapuestos. Los más significativos son: la lidocaína,

enjuagues con clorhexidina, manzanilla, crioterapia, corticosteroides, láser y vitamina E.

**PALABRAS CLAVE:** Enfermedades Autoinmunes; Estomatitis; Infección; Metotrexato; Mucositis; Úlcera.

### ABSTRACT

Methotrexate is a folic acid antimetabolite and an immunosuppressive agent. The folic acid synthesis inhibition reduces cell proliferation. It has been used to treat autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis, or as part of chemotherapy against several types of cancer. Its use can produce a wide variety of adverse effects, among which we find Oral Mucositis. This constitutes a loss of the integrity of the mucosa, thus representing a gateway for microorganisms of the oral microflora, predisposing patients to infection, especially during periods of neutropenia. We describe two clinical cases: The first, is a female patient with a diagnosis of rheumatoid arthritis of 40 years of evolution. She was medicated with Methotrexate, showing several oral lesions and was referred to the family doctor with a presumptive diagnosis of Methotrexate mucositis. Twenty days after the drug was suspended, the evolution was favorable. The second clinical case is a female patient with a diagnosis of rheumatoid arthritis of 12 years of evolution, with oral ulcerative lesions, and a presumptive diagnosis of Methotrexate mucositis. She was referred to the family doctor with a presumptive diagnosis of Methotrexate mucositis. She was referred to the family doctor with a presumptive diagnosis of Methotrexate mucositis. She was referred to the family doctor with a presumptive diagnosis of Methotrexate mucositis.

Recibido para evaluación: Marzo 2018

Aceptado para publicación: Noviembre 2018

Correspondencia: Ruta Interbalnearia Km. 114.500. Maldonado, Uruguay. Tel.: (+598) 42559390.

E-mail de contacto: mainesaraujo@gmail.com

red to her treating doctor and upon suspending the drug, the evolution was favorable in later controls. In order to treat and prevent mucositis, a wide variety of treatments have been used, most of them with conflicting results. The most significant are: lidocaine, rinses with chlorhexidine, chamomile, cryotherapy, corticosteroids, laser and vitamin E.

**KEY WORDS:** Autoimmune Diseases; Stomatitis; Infection; Methotrexate; Mucositis; Ulcer.

## INTRODUCCIÓN

El Metotrexato (MTX) es un antimetabolito del ácido fólico y agente inmunosupresor. Es un análogo del ácido fólico e inhibe su síntesis. El ácido fólico es esencial para la síntesis de ADN, por lo que reduce la proliferación celular (1). Se ha usado para tratar enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoidea, psoriasis, o formando parte de la quimioterapia contra el cáncer de pulmón y de mama, linfomas o tumores de células escamosas. Puede producir una gran variedad de efectos secundarios: náuseas, vómitos, mucositis ulcerativa, faringitis, hepatitis y neumonitis. En altas dosis, puede producir toxicidad en la médula ósea y dar como resultado una pancitopenia. Tanto la mucositis como la toxicidad en la médula ósea son dosis dependiente y se deben al efecto inhibitorio del MTX sobre la síntesis de folato, así como en las reacciones de transmetilación y síntesis de purina, que afectan principalmente a la replicación celular en la mucosa y en las células madre (2).

La Mucositis, es una lesión inflamatoria de la mucosa del tracto gastrointestinal, y es una complicación frecuente de la quimioterapia, como resultado del daño a las células epiteliales. Estas lesiones presentan eritema, ulceración, pseudomembranas, dolor y sangrado, e involucran a todo el tracto gastrointestinal. La Mucositis Oral, constituye una pérdida de la integridad de la mucosa, representando así una puerta de entrada para microorganismos de la microflora bucal, predisponiendo a los pacientes a la infección, sobre todo durante períodos de

neutropenia (3). La Mucositis Oral se observa en el 14% de los pacientes a los que se le administran MTX, abarcando un amplio espectro histopatológico, desde úlceras no específicas hasta reacciones liquenoides por trastornos linfoproliferativos del virus Epstein Barr (4).

## CASOS CLÍNICOS

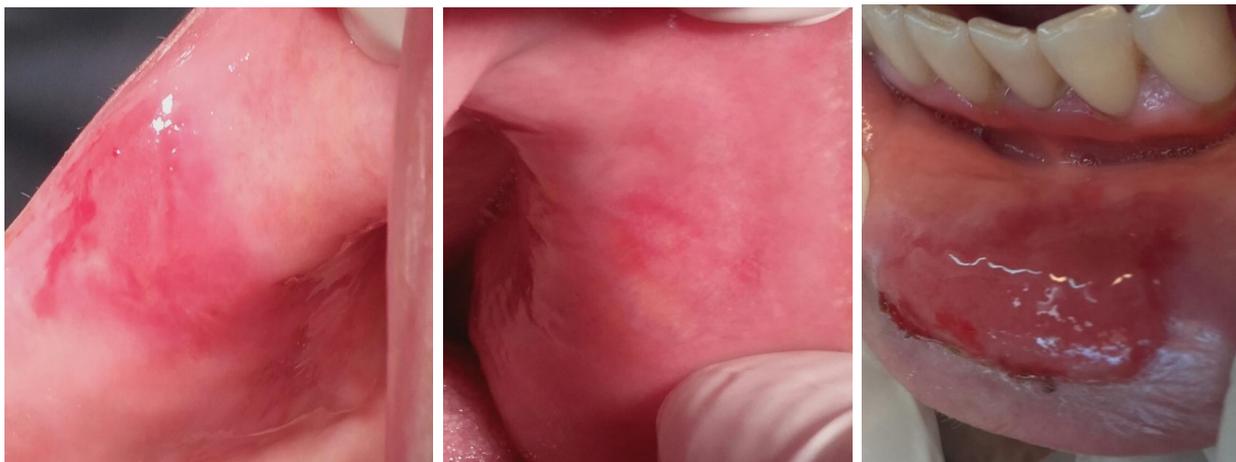
### Caso 1

Paciente de sexo femenino, de 64 años de edad, derivada por odontólogo tratante a la Cátedra de Patología y Semiología Bucomaxilar y Clínica Estomatológica de la Facultad de Odontología de la Universidad de la República (UDELAR) para valoración por lesiones bucales persistentes. Las mismas fueron notadas por la paciente hacía aproximadamente 2 meses. Se presentaban a nivel de encía, bilaterales, dolorosas por momentos, de tipo ampollares. Fue tratada por aftas, indicándosele buches con malva y enjuague bucal. Dos semanas más tarde, apareció una lesión en la mucosa labial inferior, sangrante, sintomática (dolor, ardor), que aumentó de tamaño. La paciente se colocó Oroflogol®, 3 veces al día, y manteca de cacao, sintiendo alivio por pocas horas.

Como antecedentes médicos, a la paciente se le había diagnosticado artrosis reumatoidea hacía 40 años. Se encontraba bajo tratamiento con Metotrexato, calcio, vitaminas, ácido fólico y Omeprazol®. En el examen clínico regional, se presentaron adenomegalias dolorosas de aproximadamente 1 cm de diámetro, bilaterales, en las cadenas submandibular y yugulocarotídea.

Al examen intraoral, la paciente presentaba una desdentación total de maxilar superior y parcialmente en el inferior. Se observaron lesiones de tipo erosivas, muy sangrantes, sintomáticas, a nivel de mucosa bucal retrocomisural derecha y de labio inferior (figura 1).

El diagnóstico presuntivo fue de mucositis por consumo de Metotrexato, y fue derivada a su médico de cabecera para valoración.



**Figura 1.** Lesiones erosivas observadas en el examen clínico en zonas retrocomisurales derecha e izquierda y mucosa de labio inferior.



**Figura 2.** Control a los 20 días, luego de suspendido el MTX.

A los 20 días concurre a control, con una evolución favorable. Se había suspendido el consumo de MTX. No se observaron lesiones erosivas ni ampollares intraorales. Únicamente se observó una erosión de 1 cm de diámetro en bermellón de labio inferior (figura 2).

### **Caso 2**

Paciente de sexo femenino, de 54 años de edad, derivada por odontólogo tratante a la Cátedra de Patología y Semiología Bucomaxilar y Clínica Estomatológica de la Facultad de Odontología de la UDELAR para valoración por lesiones en mucosa bucal. La paciente las había percibido hacía aproximadamente 2 meses porque le ardía, sobre todo cuando no tomaba líquidos y se le reseca la mucosa. No le permitían la alimentación sólida. Inicialmente había

consultado con el médico de guardia de una institución médica, el cual le indicó la aplicación de gel (no recuerda cual), Xylo Efa®, y tratamiento antibiótico (amoxicilina).

En el interrogatorio sobre los antecedentes médicos generales, la paciente relata haber sido diagnosticada con artritis reumatoidea hace 12 años, e hipertensión con episodios de angina de pecho. Se le realizó histerectomía (por fibromas) en el 2006. Consume Eboquin® (hidroxicloroquina), MTX, Simultán® y Cardioaspirina®.

Al examen clínico regional no se destacaron particularidades. En la zona motivo de consulta se observaron lesiones ampollares rodeadas de zonas eritematosas, cubiertas por una pseudomembrana amarillenta que se desprende al contacto. Se presentaban de forma bilateral, en mucosa yugal. La



**Figura 3.** Lesiones en mucosa yugal derecha e izquierda y en encía lingual inferior, observadas en el momento de la consulta inicial.



**Figura 4.** Buena evolución de las lesiones a los 20 días, sin administración de MTX.

lesión del lado izquierdo se extendía hasta paladar blando. Los límites eran definidos, de forma irregular, de aproximadamente 4 cm de largo, superficie lisa, sensible a la palpación (figura 3).

El diagnóstico presuntivo fue mucositis por consumo de MTX. Se indicó consulta con médico tratante, quien le suspendió la medicación, observándose una buena evolución en los controles sucesivos (figura 4).

### DISCUSIÓN

Existen fundamentalmente dos tipos de mucositis: eritematosa y ulcerativa. La eritematosa aparece a los cinco o seis días después de la administración del MTX, aunque en algunos casos puede aparecer antes (tres días). La ulcerosa es más grave y aparece a los siete días del inicio del tratamiento anti-neoplásico. La clasificación de los diferentes grados de mucositis puede observarse en la figura 5. Los

pacientes con mucositis suelen presentar sequedad de boca, dificultad en la deglución, quemazón, hormigueo en los labios, dolor, diarrea, etc. Otra complicación más grave, que ocurre frecuentemente, es el desarrollo de infecciones (principalmente por el virus del herpes simple o por *Candida Albicans*), de mayor riesgo en enfermos con neutropenia prolongada y que pueden comprometer la vida del paciente (5). La incidencia de complicaciones orales puede reducirse llevando a cabo evaluaciones de la cavidad oral antes de iniciar la terapia, eliminando las fuentes potenciales de infección o irritación y usando medidas preventivas durante todo el tratamiento con MTX. Los factores de mayor riesgo son: una cavidad oral mal cuidada, caries, restauraciones en mal estado y prótesis desadaptadas que deberán ser solucionados antes del inicio de la terapia. En el tratamiento de la mucositis ningún principio activo

| GRADO | SÍNTOMAS                                       |
|-------|--|
| 0     | Ninguno  |
| 1     | Eritema  |
| 2     | Eritema, úlceras. Puede comer sólidos.         |
| 3     | Eritema, úlceras, edema. Solo admite líquidos. |
| 4     | Requiere soporte enteral o parenteral          |

**Figura 5.** Clasificación de la mucositis según la OMS.

ha demostrado su superioridad respecto a los demás, sin embargo, una correcta higiene bucal como profilaxis reduce su incidencia y gravedad.

La higiene oral rutinaria y sistemática es extremadamente importante para reducir la incidencia y gravedad de los efectos del tratamiento con MTX (6).

El paciente debe mantener una correcta higiene bucal con cepillado diario de los dientes, lengua y encías, después de las comidas y al acostarse utilizando un dentífrico no irritante, un cepillo suave e hilo dental para la limpieza interdental. Se utilizarán preferentemente: solución salina, bicarbonato sódico o una mezcla de ambos y se deberán evitar aquellos que contienen alcohol, ya que resecan la mucosa. Las prótesis dentales deben ser limpiadas y cepilladas igual que la boca, y sumergidas cada noche en solución de hipoclorito sódico al 0,5% (si no hay metal) o detergentes limpiadores. Los labios deben conservarse perfectamente hidratados con cremas labiales (de cacao), soluciones de metilcelulosa, crema hidratante o aceite de oliva. Evitar la utilización de vaselina o glicerina, por los efectos deshidratantes que producen sobre el tejido labial.

En el paciente con mucositis ya instaurada las medidas a seguir son:

1. Enjuagues con solución salina, bicarbonato o ambos cada 2-4 horas.
2. En mucosa ulcerada evitar el uso de agua oxigenada que impediría la granulación del tejido y su curación.
3. No utilizar productos que contengan alcohol, glicerina o limón, ni dentífricos de acción abrasiva.
4. Evitar alimentos que desencadenen dolor: ácidos, picantes y comidas calientes.

5. Procurar la ingestión de una dieta blanda e incrementar el aporte de líquidos fríos y nutritivos.

6. Abstenerse de irritantes como alcohol y tabaco.

Con el fin de tratar y prevenir la mucositis se han utilizado una gran variedad de tratamientos, la mayoría de ellos con resultados contrapuestos.

A continuación, se describen los más significativos:

#### a. Lidocaína

Es un anestésico local de tipo amida ampliamente utilizado, tanto por vía tópica como por vía parenteral. En el manejo de la mucositis puede ser útil para el tratamiento del dolor, aunque no existen estudios bien diseñados que demuestren su eficacia en esta patología. Se administra localmente en forma de gel o solución. La concentración del preparado puede oscilar entre el 1% hasta el 5%, teniendo en cuenta que no se recomienda sobrepasar la dosis equivalente a 1,75 mg de lidocaína base en 24 horas, debido a que, aunque la administración sea por vía tópica en la mucosa, puede absorberse parcialmente y producir efectos sistémicos. También debe considerarse que es un agente de acción corta, lo que obliga a una administración frecuente (cada 4-6 horas). Esto podría producir ulceraciones traumáticas secundarias.

#### b. Clorhexidina

Es un antiséptico que presenta un amplio espectro antimicrobiano; es bacteriostático, con especial actividad sobre gram positivos, esporostático y fungistático (actividad sobre cándida). Su acción es rápida, presentando además una considerable persistencia y adherencia residual. Por sus características catiónicas posee la propiedad de unión a la mucosa oral. Se han utilizado enjuagues de clorhexidina al 0,12% 15 ml 2-3 veces al día, al 0,1% 10-15 ml 2-4 veces al día y al 0,2% 15 ml 2-4 veces al día. Hay ensayos clínicos publicados con conclusiones dispares sobre el uso de enjuagues de clorhexidina para reducir la incidencia y severidad de la mucositis y la colonización oral en pacientes que reciben radioterapia, quimioterapia y pacientes trasplantados de

médula ósea. Diversos ensayos clínicos, controlados con placebo, concluyen que los enjuagues de clorhexidina, usados profilácticamente en pacientes que reciben quimioterapia intensiva y/o radioterapia, reducen significativamente la incidencia y severidad de la mucositis y la carga microbiana (8).

#### **c. Manzanilla**

Especie vegetal con acción antiespasmódica, emoliente, antiinflamatoria, astringente, antiséptica y estimulante de la cicatrización de heridas, se utiliza en la inflamación bucal, irritación de garganta y mucosas (9).

#### **d. Crioterapia**

Consiste en masticar suavemente trocitos de hielo, ha sido usada para la prevención de la mucositis inducida por quimioterapia. Esta técnica produce vasoconstricción local disminuyendo así el flujo sanguíneo de la mucosa oral y con ello la exposición del citostático a la misma. Es simple, económica y generalmente bien tolerada (6).

#### **e. Corticosteroides**

Son hormonas segregadas por el córtex adrenal o análogos sintéticos de éstas. Tienen diferentes actividades farmacológicas debido a su mecanismo de acción. En el caso de la mucositis, disminuyen la reacción inflamatoria que se produce en esta patología, probablemente por una inhibición de la producción de leucotrienos y prostaglandinas. No existen estudios controlados con placebo de la utilización de estos fármacos en el tratamiento de la mucositis inducida por quimioterapia o radioterapia, pero está descrito su uso para esta indicación, aunque no hay estudios concluyentes de su eficacia. Los regímenes terapéuticos tópicos más comunes con glucocorticoides incluyen hidrocortisona, triamcinolona, flucinonida, betametasona y flumetasona. En el caso de lesiones refractarias a diferentes tratamientos o de más larga duración son más eficaces los glucocorticoides de potencia muy alta, como la pomada de clobetasol al 0,05%. Algunos casos más severos pueden requerir el uso de corticosteroides

por vía sistémica como la prednisona con el siguiente régimen terapéutico: 60 mg dos dosis, disminuyendo cada dos dosis a 40 mg, 30 mg, 20 mg, 10 mg, 5 mg/6 hs. El tiempo de utilización de los corticosteroides se recomienda que sea inferior a tres semanas para evitar la supresión del eje hipotálamo hipofisario (7,8).

#### **f. Láser**

Las radiaciones láser de baja potencia, aceleran la regeneración celular de los fibroblastos, promueven la angiogénesis, disminuyen la inflamación, favoreciendo la cicatrización de las lesiones de la mucosa oral. Existen varios estudios, donde muestran que la aplicación de radiaciones láser puede reducir el grado de severidad de la mucositis oral inducida por altas dosis de quimioterapia, en trasplante de médula ósea. Es una técnica atraumática y de bajo costo (7-9).

#### **g. Vitamina E**

Es un antioxidante potente que protege de la oxidación a ciertos componentes necesarios para el metabolismo celular. Se utiliza alfa-tocoferol sobre la cavidad bucal a dosis de 200-400 mg de 1 a 2 veces al día, después de las comidas, en pacientes con mucositis grado III y IV secundaria a tratamiento quimioterápico (8).

### **CONCLUSIONES**

El uso prolongado del MTX puede generar lesiones inflamatorias en la cavidad bucal, que suelen motivar la consulta del paciente por dolor e incomodidad. El odontólogo tratante deberá estar alerta al diagnóstico clínico de las mismas, para instaurar rápidamente terapias que disminuyan la sintomatología y la aparición de complicaciones. El control del dolor, infección y el mantenimiento de la higiene oral son esenciales. Es fundamental conocer la historia médica del paciente, que nos permitirá el diagnóstico diferencial y la aplicación de medidas preventivas tempranas.



## REFERENCIAS

- (1) Horie N, Kawano R, Kaneko T, Shimoyama T. Methotrexate-related lymphoproliferative disorder arising in the gingival of a patient with rheumatoid arthritis. *Aust Dent J* 2015; 60(3):408-11. doi: 10.1111/adj.12235
- (2) Knoll K, Anzengruber F, Cozzio A, French L, Murer C, Navarini A. Mucocutaneous Ulcerations an Pancytopenia due to Methotrexate Overdose. *Case Rep Dermatol* 2016; 8(3):287-293. doi: 10.1159/000446692
- (3) Gori E, Arpinati M, Bonifazi F, Errico A, Mega A, Alberani F, et al. Cryotherapy in the prevention or oral mucositis in patients receiving low-dose methotrexate following myeloablative allogeneic stem cell transplantation: a prospective randomized study of the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo nurses group. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39(6):347-52. doi: 10.1038/sj.bmT.1705590
- (4) Katsoulas N, Chrysomali E, Piperi E, Levidou G, Sklavounou-Andrikopoulou A. Atypical methotrexate ulcerative stomatitis with features of lymphoproliferative like disorder: Report of a rare cirpofloxacin-induced case and review of the literature. *J Clin Exp Dent* 2016; 8(5):e629-33. doi: 10.4317/jced.52909
- (5) Abeloff M, Armitage J, Niederhuber J, Kastan M, McKenna W. *Abeloff's Clinical Oncology*. 4th ed. Churchill Livingstone, 2008. 2592 p.
- (6) Ruiz G, Nervi B, Vargas A, Maiz A. Tratamiento y Prevención de la mucositis Oral asociada al tratamiento del cáncer. *Rev Med Chile* 2011; 139(3):373-381. doi: 10.4067/S0034-98872011000300015
- (7) Gautam A, Fernandes D, Vidyasagar M, Maiya A, Guddattu V. Low level laser therapy against radiation induced oral mucositis in elderly head and neck cancer patients randomized placebo controlled trial. *J Photochem Photobiol B* 2015; 144:51-6. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2015.01.011
- (8) Carneiro-Neto JN, de-Menezes JD, Moura LB, Massucato EM, de-Andrade CR. Protocols for management of oral complications of chemotherapy and/or radiotherapy for oral cancer: Systematic review and meta-analysis current. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2017; 22 (1):e15-e 23. doi: 10.4317/medoral.21314
- (9) Lalla R, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe D, et al. MASCC/ISOO Clinical Practice Guidelines for the Management of Mucositis Secondary to Cancer Therapy. *Cancer* 2014; 120(10):1453-61. doi: 10.1002/cncr.28592