

Mucositis oral como efecto adverso al uso del metotrexato en el tratamiento de la artritis reumatoide: una revisión sistematizada de casos.

Oral mucositis as an adverse effect of the use of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematized review of cases.

Yomira Salgado Martínez,* Magali González Martínez,* Dhilan Almazo Salgado*

RESUMEN

Introducción: el metotrexato se usa ampliamente para el tratamiento de una variedad de enfermedades neoplásicas y autoinmunes. Sin embargo, como todo fármaco, su eficacia viene marcada por cierto grado de toxicidad debido a la farmacocinética del medicamento. El metotrexato se creó como un fármaco anticancerígeno; sin embargo, se ha convertido en el tratamiento de elección contra la artritis reumatoide. Principalmente, el metotrexato causa inflamación de las mucosas epiteliales. La mayoría de los efectos secundarios del metotrexato se pueden detectar de forma temprana y son reversibles. La mucositis del tracto alimentario es el principal efecto secundario de la quimioterapia contra el cáncer. Se le conoce colectivamente como lesión de la mucosa inducida por quimioterapia, afecta todo el canal alimentario desde la boca hasta el ano, ocasionando la mucositis oral y la mucositis intestinal. **Material y métodos:** se buscaron casos clínicos en los que se reporte mucositis causada por metotrexato en tratamiento de artritis reumatoide. Se empleó un diagrama de flujo, PRISMA modificado para la búsqueda de artículos. Finalmente, se cotejó que los casos clínicos cumplieran con los fundamentos de la *CARE guide*, para manejar una correcta estructura y bajo riesgo a sesgo. **Conclusiones:** una correcta anamnesis y exploración clínica oral es lo más importante de la medicina oral. Es relevante indagar sobre las enfermedades que presentan los pacientes, así como la historia de medicamentos que se administren, especialmente en pacientes mayores, con mayores padecimientos de enfermedades sistémicas.

Palabras clave: artritis, mucositis, inflamación, metotrexato, patología.

ABSTRACT

Introduction: methotrexate is widely used for the treatment of a variety of neoplastic and autoimmune diseases. However, like all drugs its efficacy is marked by a certain degree of toxicity due to the pharmacokinetics of the drug. Methotrexate was developed as an anticancer drug, however, it has become the treatment of choice for rheumatoid arthritis. Methotrexate primarily causes inflammation of the epithelial mucous membranes. Most of the side effects of methotrexate can be detected early and are reversible. Mucositis of the alimentary tract is the main side effect of cancer chemotherapy. It is collectively known as chemotherapy-induced mucosal injury, affecting the entire alimentary canal from the mouth to the anus, where oral mucositis and intestinal mucositis are both common. **Material and methods:** we searched for clinical cases reporting mucositis caused by methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis, using a modified PRISMA flowchart to search for articles. Finally, the clinical cases were checked for compliance with the fundamentals of the *CARE guide*, in order to manage a correct approach to oral medicine. It is important to inquire about the diseases the patients present, as well as the history of medications administered, especially in older patients, with more systemic disease conditions, structure, and low risk of bias. **Conclusion:** a correct anamnesis and oral clinical examination is the most important aspect of oral medicine. It is important to inquire about the diseases that the patients present, as well as the history of medications that are administered, especially in older patients with major systemic diseases.

Keywords: arthritis, mucositis, inflammation, methotrexate, pathology.

* Licenciatura en Estomatología, Universidad Autónoma Metropolitana. México.

Recibido: 20 de octubre de 2023. Aceptado: 14 de enero de 2024.

Citar como: Salgado MY, González MM, Almazo SD. Mucositis oral como efecto adverso al uso del metotrexato en el tratamiento de la artritis reumatoide: una revisión sistematizada de casos. Rev ADM. 2024; 81 (1): 44-54. <https://dx.doi.org/10.35366/114746>



Abreviaturas:

AR = artritis reumatoide.
 GM-CSF = factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (*Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor*).
 TNF- α = factor de necrosis tumoral alfa.
 RANK-L = ligando de receptor activador para el factor nuclear κ B (*Receptor Activator for Nuclear Factor κ B Ligand*).
 CCL17 = ligando de quimiocina C-C 17 [*chemokine (C-C) ligand 17*].
 INF- γ = interferón gamma.
 IL = interleucina.
 MS = membrana sinovial.
 ROS = especies reactivas de oxígeno (*reactive oxygen species*).

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica que causa inflamación alrededor del cuerpo y comúnmente se presenta con dolor en las articulaciones. Si no se trata, puede causar daños graves en las articulaciones y el tejido circundante (problemas cardíacos, pulmonares o del sistema nervioso).¹ Cifras del 2019 informan que 18 millones de personas en el mundo viven con artritis reumatoide, con mayor predilección por el sexo femenino (70%).² En México la prevalencia de artritis reumatoide es de 1.6% en el 2011.³

Se han investigado y descrito numerosos tipos de artritis con el fin de clasificarlos en artritis no inflamatoria (osteoartritis) y artritis inflamatoria causada por cristales de depósito (seudogota, enfermedad del fosfato de calcio básico, gota), por bacterias e infecciones virales (*Staphylococcus aureus*, *Neisseria gonorrhoeae*), complicaciones de la enfermedad de Lyme (parvovirus, enterovirus) o por procesos autoinmunes.⁴

La artritis reumatoide con una duración de los síntomas de menos de seis meses se define como temprana; cuando los síntomas han estado presentes por más de seis meses, se define como establecida. Si no se trata, es una enfermedad progresiva con morbilidad y aumento de la mortalidad.⁵

No existe una prueba de laboratorio patognomónica para la artritis reumatoide. El tratamiento de pacientes con artritis reumatoide requiere terapia tanto farmacológica como no farmacológica. A pesar del tratamiento, muchos pacientes progresan hacia la discapacidad.⁵

La evaluación de imágenes del daño estructural en la artritis reumatoide ha evolucionado desde la radiografía simple hasta la resonancia magnética y la ecografía. Esta última podría revelar inflamación articular subclínica o lesiones óseas tempranas; ha mostrado ser un método de obtención de imágenes no invasivo, accesible, económico, confiable, preciso y fácil de usar.⁶

Etiopatogenia de la artritis reumatoide

La etiopatogenia de la enfermedad no está definida, pero se han encontrado vías de desarrollo de la enfermedad.

La artritis se puede desarrollar por un factor ambiental, genético o inmunológico, siendo éstos el factor desencadenante de la enfermedad.

En cuanto al factor ambiental, las infecciones en la microbiota intestinal (*Prevotella*) y oral (*Porphyromonas gingivalis*), así como el tabaquismo, aumentan el anticuerpo antipeptido citrulinado (ACP, *anti-citrullinated peptide antibody*); éste es el encargado de la citrulinación (conversión del residuo arginina a citrulina), la cual es catalizada por la enzima peptidil arginina deiminasa (PAD), de la que se han identificado cinco isoformas con expresión diferencial en tejidos y órganos.⁷ Esto produce inflamación de las membranas sinoviales.

En factores genéticos, la familia de genes HLA (antígeno leucocitario humano) se ha estudiado como factor desencadenante de la artritis reumatoide. Hasta ahora, el genotipaje del HLA-DRB1 no se ha utilizado en la práctica clínica diaria ni se ha incluido en los criterios de clasificación actuales para el diagnóstico de la artritis.⁸ Sin embargo, se ha demostrado que algunas variantes de este gen pueden predecir el curso desfavorable de la enfermedad, incluido un mayor riesgo de progresión del daño articular evidenciado por radiografía, mayor incidencia de enfermedad pulmonar intersticial o enfermedades linfoproliferativas.⁹ Además, el tratamiento inmunosupresor precoz y agresivo aporta beneficios particulares en pacientes con estos alelos de riesgo.³

En la etiopatogenia de la artritis reumatoide, se activa un antígeno desencadenante que atraerá células linfoides y mieloides mediante la vasodilatación.

Los mastocitos liberan histamina, ésta ayudará en la formación de aperturas en las células endoteliales de las paredes de los vasos sanguíneos, lo que produce vasodilatación y permite la diapédesis de otras células inflamatorias.

Entre las células que reconocen el antígeno desencadenante, se encuentran las CPA (células presentadoras del antígeno).

Las células de Langerhans liberan TNF- α y GM-CSF.¹⁰ El TNF- α es una de las muchas citocinas que se han identificado en la membrana sinovial de los pacientes con artritis.¹¹ El TNF- α produce daño en el cartílago y reabsorción ósea, induce liberación de prostaglandinas y colagenasa por las células sinoviales,

e induce la producción de IL-1 y GM-CSF.¹² El factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) liberado por las células de Langerhans está implicado en la regulación del dolor inflamatorio y artrítico a través de CCL17.¹³ Se ha informado que una vía GM-CSF-CCL17, identificada originalmente *in vitro* en poblaciones de linaje de macrófagos, está implicada en el control del dolor inflamatorio, así como en el dolor y la enfermedad artríticos; CCL17 actúa sobre células CCR4+ no derivadas de la médula ósea.¹⁴

Las células dendríticas, al igual que las células de Langerhans, producen TNF- α y GM-CSF; éstos ingresan a los vasos linfáticos y se desplazan al nódulo linfático, donde presentarán el antígeno al linfocito T, misma acción también realizada por el linfocito B.

La interacción entre linfocito T y B, libera RANK-L, activando los osteoclastos, los cuales se encargarán de la destrucción del tejido óseo y el cartílago, mediante la síntesis de colagenasa, catepsinas y estromelisin. Ésta puede ser la causa de osteoartritis, una enfermedad degenerativa crónica y progresiva de todas las articulaciones que afecta el cartílago articular, el hueso subcondral, los ligamentos, la cápsula y la membrana sinovial. Si bien todavía se cree que es una enfermedad impulsada mecánicamente, ahora se aprecia más el papel de los procesos inflamatorios subyacentes coexistentes y los mediadores en su aparición y progresión.¹⁵

El metotrexato se usa ampliamente para el tratamiento de una variedad de enfermedades neoplásicas y autoinmunes.¹⁶

El papel del macrófago como CPA, en la artritis reumatoide, es principalmente la liberación de citocinas (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , TNF- β , INF- γ , GM-CSF) que compondrán el pannus.¹⁷

El macrófago también está involucrado en la neovascularización, una característica clínica de la artritis reumatoide; ésta puede causar daño irreversible al cartílago y huesos adyacentes, lo que resulta en una discapacidad física significativa.¹⁸ La artritis reumatoide está caracterizada por sinovitis crónica, hiperplasia sinovial persistente y neovascularización prominente.¹⁹ La membrana sinovial es el sitio principal de inflamación extensa, hiperplasia y neovascularización. Durante las primeras etapas de la artritis reumatoide, la neovascularización es un evento vital en la formación y mantenimiento del pannus invasivo y la inflamación crónica asociada.²⁰ Por tanto, la neovascularización está altamente correlacionada con la actividad de la enfermedad.²¹

El macrófago estimula la diferenciación de sinoviocitos B, los principales responsables de la destrucción del cartílago a través de la síntesis de colagenasa, catepsinas y estromelisin. La diana del proceso inflamatorio en la artritis reumatoide es la membrana sinovial (MS) que recubre la cara interna de las articulaciones diartrodiales.²² La MS es un tejido mesenquimal o conectivo con sinoviocitos A (macrófagos) y sinoviocitos B (fibroblastos). La inflamación crónica produce un crecimiento hiperplásico en múltiples capas de la MS con intenso infiltrado inflamatorio de macrófagos y otras células como linfocitos B y T, dendríticas, mastocitos y plasmáticas en el estroma o sublinaje y en neoangiogénesis.²²

Los sinoviocitos B agravan la patogenia de la enfermedad por la liberación de enzimas degradantes de la matriz: metaloproteinasas de la matriz y catepsinas, que provocan destrucción del cartílago.

Además, las funciones de las ROS (*reactive oxygen species*) y la mitofagia en la artritis reumatoide son complejas y diversas: las ROS inducen el comportamiento autofágico mitocondrial y mejoran la actividad autofágica mitocondrial, lo que posiblemente contribuya a la supervivencia de los sinoviocitos B y aumente la respuesta inflamatoria; y la inhibición de la autofagia induce la apoptosis de los sinoviocitos B.²³

En la artritis reumatoide se produce una excesiva respuesta inmune a las células T. Las células T CD4+ comprenden las células T *helper* o auxiliaadoras (Th), que promueven las respuestas inmunes, y las células T reguladoras (Treg), que regulan tales respuestas.²⁴ Algunas células Th son Th1, Th2, y Th17.¹² Anomalías en el timo también son el factor desencadenante de la sobrerespuesta de las células T.

Los neutrófilos tienen función secretora, pues al activarse aumentan su degranulación con la liberación de enzimas proteolíticas. Producen radicales libres de oxígeno, que causan la peroxidación de fosfolípidos de la membrana celular y se forman leucotrienos como última estación de la cascada inflamatoria. Una vez contenido el proceso, otras células pueden infiltrar el sitio de lesión como eosinófilos, NK y basófilos.²⁵

Metotrexato

El metotrexato se ha utilizado para tratar la artritis reumatoide y la psoriasis desde 1951.²⁶ En 1988, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó el metotrexato como tratamiento para la artritis reumatoide, posteriormente se realizaron

los ajustes de dosis para su uso en distintas patologías y afecciones.²⁷ El metotrexato es el tratamiento de elección para la artritis reumatoide y otras enfermedades inflamatorias crónicas, y su eficacia para frenar la evolución de la enfermedad lo ha convertido en un fármaco de primera línea. Su mecanismo de acción es inhibir la síntesis *de novo* de purinas y pirimidinas que se requiere para la síntesis de ADN y ARN y la proliferación de muchos tipos diferentes.²⁸

Mucositis

La mucositis del tracto alimentario es el principal efecto secundario de la quimioterapia contra el cáncer.²⁹ Se le conoce colectivamente como lesión de la mucosa inducida por quimioterapia, afecta todo el canal alimentario desde la boca hasta el ano, donde ocasiona la mucositis

oral y la mucositis intestinal.³⁰ Produce ulceración, dolor oral y abdominal, lo que puede llevar a un retraso o incluso la interrupción del tratamiento del cáncer. Los síntomas anteriores producen una menor ingesta de alimentos y agua, que pueden conducir a la pérdida de peso.^{31,32} El proceso de ulceración dura 15 días y se divide en cuatro fases.

La fase I corresponde al día 0, y es la iniciación del proceso inflamatorio, aquí el factor desencadenante, en este caso la radiación o quimioterapias, provocan una neutropenia y mielosupresión, aumentando las colonias gramnegativas, y una mayor producción de lipopolisacáridos. También se reporta disminución de inmunoglobulinas (A, G y M), aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS). En conjunto, la disminución de células inflamatorias, el aumento de gramnegativos y ROS provoca daño en el tejido de la mucosa y submucosa oral, lo

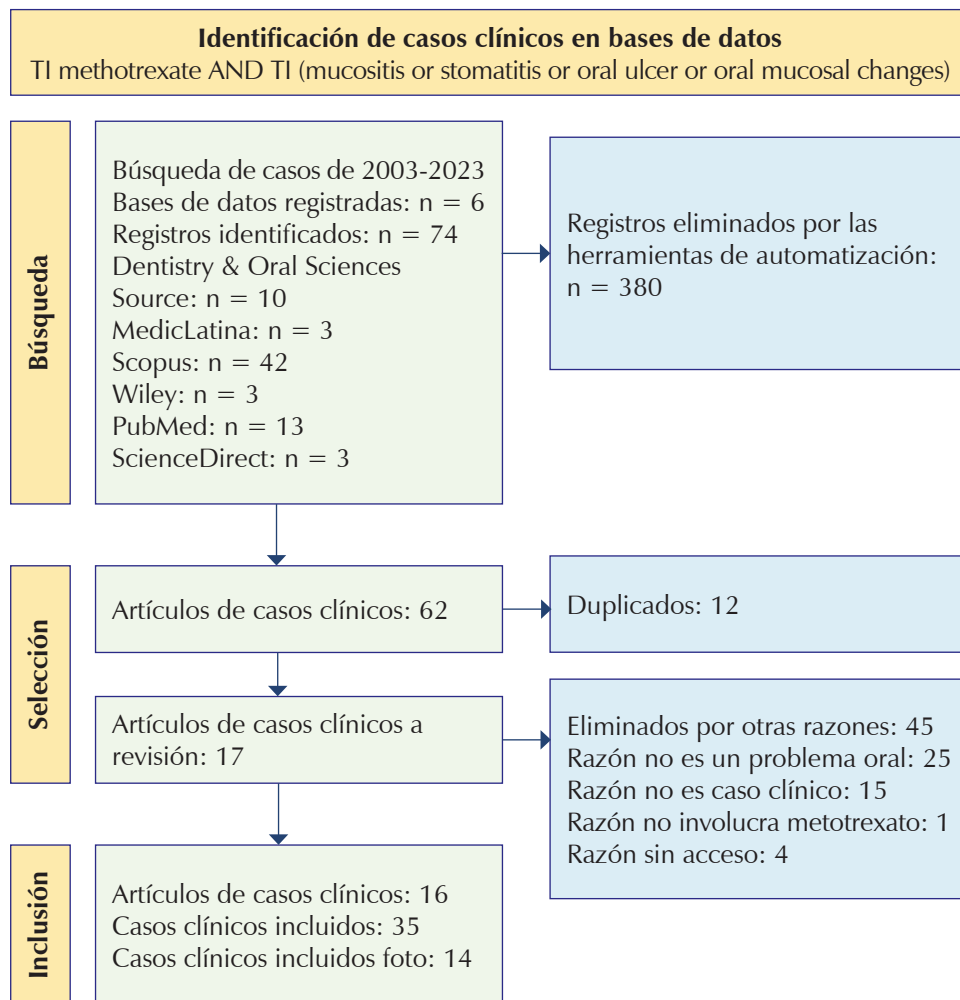


Figura 1:

Diagrama de flujo que presenta la búsqueda y selección de artículos, concluyendo en 16 artículos que presentan 35 casos clínicos.

que activa los genes C-jun, C-fos y Eng-1, activando las metaloproteinasas, mismas que provocaron la apoptosis de las células epiteliales basales. Aquí se observa también un aumento de citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6 y TNF) y factores de transcripción (AP1, 26s proteasoma, NF-K). La unión de C-jun y C-fos, forma AP1. En la fase I también se observa actividad del gen hSNK, que produce SIK (*serum inducible kinase*), un regulador de la mitosis, sinaptogénesis y homeostasis sináptica.

La fase II (día 6) corresponde a la amplificación de las señales inflamatorias, donde el factor desencadenante es detectado por las células epiteliales, Langerhans y dendríticas. Estas células producirán mediadores inflamatorios, que atraerán otras células inmunoinflamatorias y darán paso a la fase III.

Fase III (día 6-12), también conocida como fase de ulceración, en esta fase se produce una apoptosis de las células epiteliales, lo que causa una ruptura del tejido epitelial y forma úlceras. En esta fase hay aumento de grampositivos, gramnegativos, capnófilas y especies anaerobias. El aumento de las colonias bacterianas exacerbará la respuesta inmune-inflamatoria, hasta la llegada de la segunda línea de defensa inmunitaria (linfocitos T y B).

Finalmente, en la fase IV (día 12-16) o de cicatrización, hay mayor actividad de los linfocitos T y producción de inmunoglobulinas, todo lo anterior para reconocer, eliminar y neutralizar los patógenos y así producir la regeneración celular. En esta fase hay aumento de colágeno.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó la metodología con la ayuda de la estrategia de investigación PICO.²⁸ Donde sus iniciales corresponden a:

Problema: artritis reumatoide.

Intervención: administración de metotrexato.

Comparación: efectos adversos orales por uso de metotrexato.

Outcome: conocer la asociación entre el uso de metotrexato como tratamiento de la artritis reumatoide y la presencia de mucositis oral a nivel celular y molecular.

Para la búsqueda de casos se empleó la estrategia de búsqueda: TI (methotrexate) AND (Case Report) AND (Mucositis).

Criterios de inclusión: periodo de publicación 2003-2023 y casos clínicos reportados en humanos.

Criterios de exclusión: estudios *in vitro*, revisiones sistemáticas y literarias.

Criterios de eliminación: contenido irrelevante o no asociado, actas de congresos, resúmenes, tesis y libros.

Se estructuró un diagrama de PRISMA³³ modificado para realizar una búsqueda de casos clínicos; la búsqueda se realizó en un periodo de 20 años. El diagrama de flujo modificado se presenta en la [Figura 1](#). Posteriormente, se realizó una tabla comparativa de los casos presentados ([Tabla 1](#)).

La calidad de los artículos se evaluó con los criterios CARE (CAse REports), una guía creada por un grupo internacional de expertos para respaldar un aumento en la precisión, transparencia y utilidad de los informes de casos.^{34,35}

RESULTADOS

Se han reportado 35 casos clínicos en los 16 artículos analizados, como se observa en el diagrama de flujo PRISMA ([Figura 1](#)). La base de datos de los hallazgos encontrados en los artículos de casos clínicos, se presentan en la [Tabla 1](#), así como la evaluación de la calidad metodológica se observa en la [Figura 2](#), donde el color verde representa una buena evaluación, amarillo moderado y rojo una mala calidad en el rubro correspondiente, acorde a los criterios CARE.

DISCUSIÓN

La mucositis oral causada por metotrexato requiere un análisis diferencial extenso, debido a que suele confundirse con úlceras, estomatitis aftosa, manifestaciones orales de la enfermedad celiaca, reacciones alérgicas, síntomas de infecciones virales, bacterianas y micóticas.⁵² Una meticulosa anamnesis ayudará a la realización de un adecuado diagnóstico.⁵³ Los múltiples diagnósticos diferenciales se vuelven una limitante en este estudio.

El metotrexato inhibe las enzimas dihidrofolato reductasa (DHFR) y timidilato sintetasa,⁵⁴ indispensables para la síntesis de ADN y ARN. Afectan la división celular (fase S),⁵⁵ tanto de células malignas como sanas, deteniendo la proliferación de éstas y dando origen a sus efectos secundarios adversos.⁵⁶ Al ser un fármaco de inhibición, se ha usado como agente quimioterapéutico, actúa inhibiendo el crecimiento del trofoblasto al inhibir la síntesis de ADN, y como tratamiento de los embarazos ectópicos, para dar un ejemplo de cómo inhibe no sólo la síntesis de células inflamatorias, sino que también actúa a nivel sistémico.⁵⁷

Tabla 1: Presentación de casos clínicos sobre manifestaciones bucales por uso de metotrexato.

País	Año	Sexo	Edad (años)	Descripción del caso	Dosis de metotrexato	Referencia
Alemania	2012	F	71	Diagnóstico presuntivo: gingivitis ulcerosa necrosante de rápido progreso Examen intraoral: tejidos orales inflamados y dolorosos con úlceras en la mucosa bucal, la lengua y los labios	15 mg oral, 1/semana	36
		F	80	Diagnóstico presuntivo: infección por herpes Examen intraoral: las lesiones liquenoides	25 mg oral, 1/semana	
Brasil	2022	M	35	Diagnóstico presuntivo: aftas en la boca con una evolución de aproximadamente una semana Examen intraoral: se observaron lesiones ulceradas confluentes de fondo amarillento, con áreas de sangrado, cubriendo mucosa labial, bucal, bordes y cara ventral de la lengua, así como costras en los labios	2.5 mg oral, diario	37
India	2018	M	69	Diagnóstico presuntivo: úlceras orales y disfagia Examen intraoral: labios fisurados e hinchados, úlceras erosivas en el piso de la boca, mucosa bucal y labial	7.5 mg oral, diario	38
Grecia	2015	F	73	Diagnóstico presuntivo: úlceras orales Examen intraoral: úlceras orales dolorosas en el labio inferior y la superficie dorsal de la lengua	No menciona	39
Brasil	2018	F	75	Diagnóstico presuntivo: úlceras orales Examen intraoral: úlceras múltiples de un mes de evolución en mucosa bucal y vestíbulo	15 mg oral, 1/semana	40
		F	64	Diagnóstico presuntivo: úlceras orales Examen intraoral: úlcera de dos meses de evolución en el labio inferior	15 mg oral, 1/semana	
Tailandia	2022	F	52	Diagnóstico presuntivo: úlceras orales Examen intraoral: múltiples úlceras dolorosas persistentes en el paladar duro posterior derecho y la encía	7.5 mg oral, 2/semana	41
India	2022	M	32	Examen intraoral: úlceras orales	90 mg acumulado	42
		M	85	Examen físico: úlceras orales y genitales	150 mg acumulado	
		F	44	Examen intraoral: erosión bucal	35 mg acumulado	
		M	69	Examen físico: erosión labios y glándula	60 mg acumulado	
		M	54	Examen intraoral: erosión mucosa bucal	90 mg acumulado	
		M	70	Examen físico: úlceras orales, genitales y oculares	120 mg acumulado	
		M	51	Examen físico: úlceras orales y genitales	80 mg acumulado	
		M	43	Examen físico: hemorragia por lesiones bucales y genitales	45 mg acumulado	
		M	49	Examen físico: erosión bucal y genital	56 mg acumulado	
		M	56	Examen físico: erosiones orales, genitales y oculares	90 mg acumulado	
		F	36	Examen intraoral: erosión bucal	65 mg acumulado	
		M	37	Examen intraoral: úlceras orales	67 mg acumulado	
		M	52	Examen intraoral: úlceras orales	62.5 mg acumulado	
Brasil	2021	F	31	Diagnóstico presuntivo: úlceras orales Examen intraoral: úlceras profundas en toda la mucosa oral y labios	1 mg/kg	43
Brasil	2021	M	39	Diagnóstico presuntivo: úlceras orales Examen físico: múltiples ulceraciones mucosa oral, costras y fisuras en los labios, fiebre, ulceraciones en manos y pies	25 mg oral, 1/semana	44

Continúa Tabla 1: Presentación de casos clínicos sobre manifestaciones bucales por uso de metotrexato.

País	Año	Sexo	Edad (años)	Descripción del caso	Dosis de metotrexato	Referencia
México	2020	F	72	Diagnóstico presuntivo: úlceras orales Examen intraoral: úlcera en el margen bermellón del labio cubierta por una membrana blanco-amarillenta	2.5 mg oral, 3/semana	45
		F	82	Diagnóstico presuntivo: úlceras orales Examen intraoral: úlceras múltiples mayores bilaterales en mucosa yugal cubiertas por una membrana blanco-amarillenta, dolor a la masticación	2.5 mg oral, lunes-viernes	
Brasil	2020	F	76	Diagnóstico presuntivo: úlceras orales Examen intraoral: lesiones en la mucosa oral	7.5 mg oral, diario	46
Lisboa	2020	M	64	Diagnóstico presuntivo: estomatitis protésica Examen físico: halitosis y lesiones cutáneas generalizadas y pruriginosas diseminadas por todo el cuerpo	17.5 mg oral, semanal	47
Brasil	2022	F	56	Diagnóstico presuntivo: úlceras asintomáticas por quemadura del labio inferior Examen intraoral: úlceras extensas en el labio inferior asintomáticas	2.5 mg oral, diario	48
Grecia	2015	F	38	Diagnóstico presuntivo: úlceras orales Examen intraoral: lesiones ulcerativas en la mucosa labial (especialmente en la mucosa labial inferior) y el piso de la boca	15 mg oral, 1/semana	49
		M	78	Diagnóstico presuntivo: úlcera oral Examen intraoral: úlcera insistente (3 × 7 mm) en mucosa bucal izquierda	15 mg oral, 1/semana	
		F	52	Diagnóstico presuntivo: úlcera oral Examen intraoral: úlceras tipo aftosas, localizadas en el lado izquierdo de la lengua	15 mg oral, 1/semana	
Turquía	2022	F	30	Diagnóstico presuntivo: úlcera oral Examen físico: placas en la mucosa oral, ulceraciones costrosas en los labios, placas eritematosas generalizadas en el cuerpo	7.5 mg oral, 1/semana	50
Arabia Saudita	2023	F	56	Diagnóstico presuntivo: úlcera oral Examen intraoral: llagas en la boca	2.5 mg oral, diario	51
		F	72	Diagnóstico presuntivo: úlcera oral Examen intraoral: úlceras dolorosas en la boca y la garganta	5 mg oral, diario	
		M	55	Diagnóstico presuntivo: úlcera oral Examen intraoral: úlceras bucales y erosiones	10 mg oral, diario	

El metotrexato es administrado comúnmente en dosis de 7.5-25 mg/semana.⁶ Los efectos adversos son provocados por una mal dosificación del fármaco acorde al diagnóstico del paciente.⁵⁸

La biodisponibilidad del metotrexato administrado por vía oral está limitada por la capacidad del intestino para absorber el fármaco, y la absorción máxima de una dosis oral única es < 25 mg; el metotrexato se excreta en la orina.^{59,60}

El monoglutamato de metotrexato (la forma nativa del fármaco) sufre una poliglutamación en serie dentro de las células, con cantidades variables de adiciones de ácido glutámico y poliglutamatos de metotrexato.

El metotrexato poliglutamado es la forma activa del fármaco. La enzima inhibida por los poliglutamatos de metotrexato es la 5-aminoimidazol-4-carboxamida ribonucleótido (AICAR) transformilasa (ATIC) que cataliza la

síntesis de purina;⁴¹ afecta la división celular e inhiben otras enzimas dependientes de folato involucradas en la síntesis *de novo* de pirimidinas y purinas.⁶¹ El metotrexato también afecta la transmetalación y síntesis de poliamina;^{42,61,62} las poliaminas afectan la actividad celular y están involucradas en distintos procesos fisiológicos tales como crecimiento.

En cuanto al mecanismo de acción del metotrexato, la inhibición de la síntesis de purinas y pirimidinas, inhiben las enzimas DHFR y ATIC, disminuyendo la actividad inflamatoria.⁶²

La rápida división celular, expresada por las células óseas, gastrointestinales y de mucosa oral, las vuelven especialmente susceptibles a las afecciones de división celular causadas por el metotrexato.

Por otra parte, dentro del mecanismo de acción del metotrexato, se acelera la producción de oxígeno, causando daños directamente a las células epiteliales, facilitando la mucositis.

El metotrexato, al alterar la división celular, produce mielosupresión (disminución de células mieloides), leucocitopenia y trombocitopenia,^{63,64} lo que disminuye la respuesta inmune-inflamatoria.⁶⁵

La artritis reumatoide es una enfermedad irreversible, y los tratamientos han mejorado, usando fármacos adicionales al metotrexato para disminuir los efectos adversos. Sin embargo, esta enfermedad y sus tratamientos deben estudiarse para encontrar un

fármaco que presente la menor cantidad de efectos adversos.

Cabe destacar que los efectos adversos derivados del metotrexato se relacionan con la cantidad y frecuencia de la dosis administrada. La mayoría de estos eventos se pueden detectar de forma temprana y son reversibles. La toxicidad crónica es potencialmente mortal.⁶⁶

El uso de metotrexato por vía oral o parental no presenta diferencias significativas, no parece aumentar la tasa ni la gravedad de los eventos adversos debidos al uso de metotrexato.⁶⁷

Se puede anticipar la toxicidad oral en pacientes que reciben terapia con dosis bajas de metotrexato suministrando fármacos antagonistas.^{68,69} La búsqueda de tratamientos alternativos ha sugerido el uso de láser a bajo nivel para el alivio a corto plazo del dolor y la rigidez matutina, especialmente porque tiene pocos efectos secundarios.^{70,71}

CONCLUSIONES

Una correcta anamnesis y exploración clínica oral es lo más importante de la medicina oral. Es importante indagar en las enfermedades que presentan los pacientes, así como la historia de medicamentos que se administren, especialmente en pacientes mayores, con mayores padecimientos de enfermedades sistémicas.

Criterio The CARE 2023	Artículo (referencia)																	
	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51		
Título: el diagnóstico o intervención seguido de «informe de caso»	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Palabras clave: de 2 a 5 palabras clave (<i>case report</i>)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Abstract: estructurado o no estructurado	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Introducción: resume el caso y puede incluir referencias	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Información del paciente	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Hallazgos clínicos	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Línea de tiempo: historia del padecimiento	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Evaluación diagnóstica: métodos de diagnóstico	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Intervención terapéutica	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Seguimiento y resultados	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Discusión	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Perspectiva del paciente	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Consentimiento informado	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

Figura 2: Evaluación de calidad metodológica de los artículos de casos clínicos.

REFERENCIAS

- World Health Organization. Rheumatoid arthritis. News Room. Geneva: WHO; 2023. Available in: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/rheumatoid-arthritis#:~:text=Overview,lung%20or%20nervous%20system%20problems>
- Global Burden of Disease. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis. Global Burden of Disease Study; 2019. Available in: [https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/..](https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/)
- Peláez-Ballestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, Alvarez-Nemegyei J, Burgos-Vargas R, Garza-Elizondo M, et al. Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *J Rheumatol Suppl.* 2011; 86: 3-8.
- Alban Fierro PE, Carvajal Santana GE, Simbaña Paucar FM. Artritis reumatoide: una visión general. *Revista Cubana de Reumatología.* 2022; 24 (2): 1020.
- Chauhan K, Jandu JS, Brent LH, Al-Dhahir MA. Rheumatoid arthritis. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
- Ajmani S, Preet Singh Y, Prasad S, Chowdhury A, Aggarwal A, Lawrence A et al. Methotrexate-induced pancytopenia: a case series of 46 patients. *Int J Rheum Dis.* 2017; 20 (7): 846-851.
- Olivares Martínez E, Hernández Ramírez DF, Núñez-Álvarez CA, Cabiedes J. Proteínas citrulinadas en artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 2011; 7 (1): 68-71.
- Martínez-Téllez G. Relación de los alelos HLA-DRB1 con respuesta terapéutica en la artritis reumatoide. Una revisión sistemática. *Revista Cubana de Genética Comunitaria.* 2022; 14 (1): e140.
- Fox D. Etiology of rheumatoid arthritis: a historical and evidence-based perspective. Springer International Publishing. 2016; 13 (1): 9.
- Arce-Salinas CA, Arriaga-Caraza HA, Paz-Viscarra AA, Comellas-Kirkup L, Alexandre-Mendoca J, Díaz-Galicia Y et al. Evaluación de cambios ultrasonográficos tempranos con el sistema de puntuación Global OMERACT-EULA (GLOESS) en pacientes con artritis reumatoide que inician tratamiento con inhibidores del factor de necrosis tumoral. *Med Int Méx.* 2022; 38 (4): 811-819.
- Gómez-Reino Carnota JJ. El papel del factor de necrosis tumoral en la inflamación y el daño articular en la artritis reumatoide. *Rev Esp Reumatol.* 2002; 1 Supl 2: 2-4.
- Feria Díaz G. Papel de las citoquinas en la fisiopatología de la artritis reumatoide. *Correo Científico Médico.* 2020; 24 (1): 341-360.
- Lee K, Achuthan A, Hamilton J. GM-CSF: a promising target in inflammation and autoimmunity. *Immunotargets Ther.* 2020; 29 (1): 225-240.
- Lee K, Jarnicki A, Achuthan A, Fleetwood A, Anderson G, Ellison C. CCL17 in inflammation and pain. *J Immunol.* 2020; 205 (1): 213-222.
- Salman LA, Ahmed G, Dakin SG et al. Osteoarthritis: a narrative review of molecular approaches to disease management. *Arthritis Res Ther.* 2023; 25 (27): 1-9.
- Zhang Y, Sun L, Chen X. A systematic review of population pharmacokinetic models of methotrexate. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2022; 47 (1): 143-164.
- Damerau A, Gaber T. Modeling rheumatoid arthritis *in vitro*: from experimental feasibility to physiological proximity. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (21): 7916.
- Conforti A, Di Cola I, Pavlych V, Ruscitti P, Berardicurti O, Ursini F et al. Beyond the joints, the extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2021; 20 (2): 102735.
- Cush J. Rheumatoid arthritis: early diagnosis and treatment. *Med Clin.* 2021; 105 (2): 355-365.
- Zhao H, Duan S, Shi Y, Zhang M, Zhang L, Jin Z et al. Naru-3 inhibits inflammation, synovial hyperplasia, and neovascularization in collagen-induced arthritis in rats. *J Ethnopharmacol.* 2023; 311: 116350.
- Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T, Carandang K et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2021; 73 (7): 924-939.
- Revenga Martínez M, Morán-Álvarez P, Arroyo-Palomo J, Valero Expósito M, Vázquez Díaz M. Artritis reumatoide. *Medicine.* 2021; 13 (30): 1669-1680.
- Kim EK, Kwon JE, Lee SY, Lee EJ, Kim DS, Moon SJ et al. IL-17-mediated mitochondrial dysfunction impairs apoptosis in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts through activation of autophagy. *Cell Death Dis.* 2017; 8 (1): e2565.
- Tateiwa D, Yoshikawa H, Kaito T. Cartilage and bone destruction in arthritis: pathogenesis and treatment strategy: a literature review. *Cells.* 2019; 8 (8): 818.
- González-Costa M, Padrón GAA. La inflamación desde una perspectiva inmunológica: desafío a la Medicina en el siglo XXI. *Rev Habanera Cienc Med.* 2019; 18 (1): 30-44.
- Willkens RF, Watson MA. Methotrexate: a perspective of its use in the treatment of rheumatic diseases. *J Lab Clin Med.* 1982; 100 (3): 314-321.
- Toro-Gutiérrez C, Arbeláez-Cortés A, Fernández-Aldana A, Mejía-Romero R, Méndez-Patarroyo R, Quintana LG. Guía de práctica clínica para la detección temprana, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de los pacientes con artritis reumatoide. Asociación Colombiana de Reumatología, 2022. *Rev Colomb Reumatol.* 2023; 1-18.
- Alarcón-Payer C, Muñoz-Cid C, Claramunt-García R, Jiménez-Morales A. Manejo de altas dosis de metotrexato en un caso de leucemia aguda linfoblástica. *Rev OFIL-ILAPHAR.* 2022, 32 (4): 401-402.
- Amiri Khosroshahi R, Talebi S, Zeraattalab-Motlagh S, Imani H, Rashidi A, Travica N et al. Nutritional interventions for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral mucositis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analysis. *Nutr Rev.* 2023; 81 (9): 1200-1212.
- Huang J, Hwang AYM, Jia Y, Kim B, Iskandar M, Mohammed AI et al. Experimental chemotherapy-induced mucositis: a scoping review guiding the design of suitable preclinical models. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (23): 15434.
- Burgos R, Suárez-Llanos JP, García-Almeida JM, Matía-Martín P, Palma S, Sanz-Paris A et al. Abordaje de la desnutrición en pacientes hospitalizados con diabetes/hiperglucemia y caquexia tumoral. *Nutr Hosp.* 2022; 39 (spe4): 40-46.
- Moreno-Zamora L, de Lucas-Castel L, Perandones-Cabello M. Mucositis. *Revista Sanitaria de Investigación.* 2023; 4 (8): 1-4.
- Page M, McKenzie J, Bossuyt P, Boutron I, Hoffmann T, Mulrow C et al. La declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para informar revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol.* 2021; 74 (9): 790-799.
- Agha RA, Franchi T, Sohrabi C, Mathew G, Kerwan A, SCARE Group. The SCARE Guideline: Updating Consensus Surgical CAse REport (SCARE) guidelines. *Int J Surg.* 2020; S1743-9191 (20): 30771-30778.
- Gagnier J, Kienle G, Altman D, Moher D, Sox H, Riley D. The CARE guidelines: consensus-based clinical case reporting guideline development. *J Clin Epidemiol.* 2014; 67 (1): 46-51.

36. Troeltzsch M, von Blohn G, Krieglstein S, Woodlock T, Cassling V, Berndt R et al. Oral mucositis in patients receiving low-dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: report of 2 cases and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013; 115 (5): e28-e33.
37. Da Silva Mello EL, Limeira Feitosa MF, Pacheco Silva Filho MA, Ipólito Barros AM, Silva Pena NG, Farias De Albuquerque R et al. Oral mucositis caused by methotrexate in the treatment of psoriasis: case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2022; 134 (3): e164.
38. Verma M. Oral Mucositis induced by methotrexate: a case report. *IHRJ*. 2018; 2 (8): 195-196.
39. Katsoulas N, Katsoulas N, Chrysomali E, Piperi E, Levidou G, Sklavounou-Andrikopoulou A. Atypical methotrexate-induced oral ulcers mimicking histopathologically a lymphoproliferative disorder: report of a rare case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2015; 120 (3): e152.
40. De Brito NF, Da Silva BT, Amaral SM, Aguiar Miranda A, Pires FR, De Noronha S. Methotrexate-associated oral ulcers: a report of two cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018; 126 (3): e82.
41. Kunmongkolwut S, Amornkarnjanawat C, Phattaratatratip E. Multifocal oral Epstein-Barr virus-positive mucocutaneous ulcers associated with dual methotrexate and leflunomide therapy: a case report. *Eur J Dent*. 2022; 16 (3): 703-709.
42. Singh GK, Sapra D, Bahuguna A, Das P. Methotrexate toxicity in psoriasis-A multicentric retrospective study. *Dermatol Ther*. 2022; 35 (10): e15765.
43. Da Silva AB, Garcia de Araújo dos Santos MR. Hyperbaric oxygen therapy as treatment for severe adverse events secondary to the methotrexate toxicity, case report. *Braz J Hea Rev*. 2022; 5 (1): 1935-1946.
44. Cruz AC, Fidelis YP, Vieira LS, Figueiredo PT, Duarte DB, Lia EN. Methotrexate induced erythema multiforme: a case report of accidental overdose. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saude*. 2021; 12 (3): 642.
45. Sánchez-Romero ML, Cepeda-Bravo JA, Tejeda-Nava FJ, Delgado-Pastrana S, Aranda-Romo S. Estomatitis asociada a metotrexato: un reto diagnóstico. *Int J Odontostomat*. 2020; 14 (4): 572-574.
46. Rocha LLA, Rodrigues MFB, Rocha CCL, Silva BA, Startari DM, Torres CVGR et al. Úlceras orais provocadas por metotrexato: Relato de caso. *Braz J Dev*. 2020; 6 (9): 70544-70552.
47. Ventura AM, Fernandes MP, Franco F, Gomes AL. Intoxicacao por metotrexato: relato de caso. *Revista Portuguesa De Medicina Geral E Familiar*. 2020; 36 (6): 507-510.
48. Gomes Carvalho C, Rodrigues Terrabuio B, Lemes Moura L, Rodrigues Manzano B, Simpione G, D'Aquino Garcia CR et al. Oral manifestations of erythema multiforme due to methotrexate intoxication. *Int J Odontostomat*. 2022; 16 (2): 195-201.
49. Dervisoglou T, Matiakis A. Oral ulceration due to methotrexate treatment: a report of 3 cases and literature review. *Balk J Dent Med*. 2015; 19 (2): 116-120.
50. Tugce Y, Mehmet Refik G, Mehmet S, Abdulmecit Y, Alparslan E. Low-dose methotrexate toxicity in a hemodialysis patient: a case report. *Turk J Int Med*. 2022; 4 (Supplement 1): S175-S177.
51. Alhusayni KM, Alanazi IM, Dighriri IM, Alnazzawi AT, Rashed OA, Alharthi FM et al. A study of the clinical toxicity of methotrexate in the Taif region: a case report. *IJMD*. 2023; 7 (4): 727-731.
52. Rashid M, Zarkadas M, Anca A, Limeback H. Oral manifestations of celiac disease: a clinical guide for dentists. *J Can Dent Assoc*. 2011; 77: b39.
53. Deeming GM, Collingwood J, Pemberton MN. Methotrexate and oral ulceration. *Br Dent J*. 2005; 198 (2): 83-85.
54. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría AEP. *Pediamécum*. 2015. p. 1-6.
55. Pérez HJC, Padilla OJ. Intoxicación por metotrexato en una paciente con artritis reumatoide. A propósito de un caso. *Arch Med Urg Mex*. 2012; 4 (3): 125-130.
56. Maroñas-Jiménez L, Castellanos-González M, Sanz Bueno J, Vanaclocha Sebastián F. Erosiones y úlceras acrales: manifestación precoz de toxicidad aguda grave por metotrexato. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2014; 105 (3): 322-323.
57. Miranda-Flores AF, Risco-Neyra R. Tratamiento del embarazo ectópico no complicado con inyección local de metotrexato. *Ginecol Obstet Mex*. 2022; 90 (9): 726-734.
58. Kalantzis A, Marshman Z, Falconer DT, Morgan PR, Odell EW. Oral effects of low-dose methotrexate treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005; 100 (1): 52-62.
59. Cronstein BN, Aune TM. Methotrexate and its mechanisms of action in inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2020; 16 (3): 145-154.
60. Schiff MH, Sadowski P. Oral to subcutaneous methotrexate dose-conversion strategy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2017; 37 (2): 213-218.
61. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, Gladman DD, Deal C, Deodhar A et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/ National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019; 71 (1): 5-32.
62. van Ede AE, Laan RF, Blom HJ, De Abreu RA, van de Putte LB. Methotrexate in rheumatoid arthritis: an update with focus on mechanisms involved in toxicity. *Semin Arthritis Rheum*. 1998; 27 (5): 277-292.
63. Schnabel A, Gross WL. Low-dose methotrexate in rheumatic diseases--efficacy, side effects, and risk factors for side effects. *Semin Arthritis Rheum*. 1994; 23 (5): 310-327.
64. McKendry RJ. The remarkable spectrum of methotrexate toxicities. *Rheum Dis Clin North Am*. 1997; 23 (4): 939-954.
65. Berthelot JM, Maugars Y, Hamidou M, Chiffolleau A, Barrier J, Grolleau JY et al. Pancytopenia and severe cytopenia induced by low-dose methotrexate. Eight case-reports and a review of one hundred cases from the literature (with twenty-four deaths). *Rev Rhum Engl Ed*. 1995; 62 (7-8): 477-486.
66. Restrepo LF, Giraldo R, Londoño J, Pinzón C, Cortes A, Ballesteros G et al. Farmacogenética del metotrexato en artritis reumatoide. Revisión sistemática. *Rev Colomb Reumatol*. 2016; 23 (2): 102-114.
67. Otón T, Carmona L, Loza E, Rosario MP, Andreu JL. Use of parenteral methotrexate in rheumatic diseases: a systematic review. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2021; S1699-258X(20)30277-1.
68. Chabner BA. Drug shortages--a critical challenge for the generic-drug market. *N Engl J Med*. 2011; 365 (23): 2147-2149.
69. Jenks S. Efforts underway to curb drug shortages. *J Natl Cancer Inst*. 2011; 103 (12): 914-915.
70. Hossein-Khannazer N, Kazem Arki M, Keramatnia A, Rezaei-Tavirani M. Low-level laser therapy for rheumatoid arthritis: a review of experimental approaches. *J Lasers Med Sci*. 2022; 13: e62.
71. Fangel R, Vendrusculo-Fangel LM, Pires de Albuquerque C, Parizotto NA, dos Santos CC, Chieregato Matheus JP. Low level laser therapy for reducing pain in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: a systematic review. *Fisioter Mov*. 2019; 32: e003229.

Conflicto de intereses: los autores no presentan conflicto de intereses.

Aspectos éticos: no es necesario, debido a que se trata de una revisión de casos, los cuales fueron revisados y todos cuentan con consentimiento informado firmado.

Financiamiento: no se contó con fuente de financiamiento.

Correspondencia:

Yomira Salgado Martínez

E-mail: yomismtz@hotmail.com