

Lesiones de la mucosa bucal por administración de metotrexato en paciente con artritis reumatoide

Esquivel-Pedraza L^{1,2}, Fernández-Cuevas L³, Sánchez-Jiménez YM¹, Domínguez-Cherit J¹, Méndez-Flores S¹

Resumen

El metotrexato es un fármaco antiproliferativo, antiinflamatorio e inmunorregulador de primera elección para el control de la artritis reumatoide; sin embargo, puede producir ciertos efectos adversos, como la mucositis. Las características clínicas de la mucositis bucal asociadas con este medicamento se describen escasamente en la bibliografía, por lo que este manuscrito ilustra las manifestaciones clínicas observadas en la mucosa bucal de tres pacientes que recibían metotrexato para el control de la artritis reumatoide, con la finalidad de difundir su aspecto clínico, que permita su fácil sospecha diagnóstica.

PALABRAS CLAVE: mucositis, metotrexato, enfermedades bucales.

Dermatol Rev Mex 2017 November;61(6):492-499.

Mucositis due to methotrexate administration in patients with rheumatoid arthritis.

Esquivel-Pedraza L^{1,2}, Fernández-Cuevas L³, Sánchez-Jiménez YM¹, Domínguez-Cherit J¹, Méndez-Flores S¹

Abstract

Methotrexate is the cornerstone therapy for patients with rheumatoid arthritis, with well-established safety and efficacy profiles; however, this drug has the potential to cause serious adverse reactions, such as mucositis. The clinical characteristics of oral mucositis associated to methotrexate are unfrequently reported; thus, the purpose of this manuscript is to describe the oral findings observed in three patients with rheumatoid arthritis under methotrexate therapy.

KEYWORDS: mucositis; methotrexate; mouth diseases

¹ Departamento de Dermatología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

² Departamento de Atención a la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana, Ciudad de México.

³ Clínica de Patología Bucal, Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua, Ciudad de México.

Recibido: enero 2017

Aceptado: mayo 2017

Correspondencia

Dra. Lilly Esquivel Pedraza
lillyep@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Esquivel-Pedraza L, Fernández-Cuevas L, Sánchez-Jiménez YM, Domínguez-Cherit J, Méndez-Flores S. Lesiones de la mucosa bucal por administración de metotrexato en paciente con artritis reumatoide. Dermatol Rev Mex. 2017 nov;61(6):492-499.

ANTECEDENTES

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria sistémica autoinmunitaria, caracterizada por inflamación persistente de las articulaciones que típicamente afecta las pequeñas articulaciones de las manos y los pies, produciendo su destrucción progresiva y generando distintos grados de deformidad e incapacidad funcional;¹ en ocasiones se manifiesta extraarticularmente, afectando diversos órganos y sistemas, como los ojos, pulmones, corazón, piel o vasos sanguíneos.² La artritis reumatoide afecta aproximadamente a 1% de la población mundial, y es tres veces más común en mujeres que en hombres. Puede afectar a la población infantil, pero frecuentemente aparece en la edad adulta de 30 a 50 años.¹ Su causa se desconoce; sin embargo, la autoinmunidad juega un papel primordial en su patogénesis, en su cronicidad y en la progresión de la enfermedad.³ La enfermedad se asocia con la existencia de autoanticuerpos, particularmente el factor reumatoide y los anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados.⁴

El metotrexato (MTX) es el fármaco de primera elección para el control de la artritis reumatoide.⁵ Su efecto antiproliferativo, antiinflamatorio e inmunorregulador contribuye a su resultado terapéutico.⁶ Su administración a dosis bajas como inmunomodulador en el tratamiento de diversas alteraciones autoinmunitarias ha aumentado recientemente debido a su efectividad, bajo costo y esquema terapéutico sencillo de dosis única semanal. Su prescripción en padecimientos autoinmunitarios conlleva el ahorro de esteroides y retrasa la administración de citomoduladores con efectos secundarios graves; sin embargo, ciertos eventos adversos se han relacionado con la administración del metotrexato, entre ellos la mucositis.⁷

Si bien la mucositis ocasionada por metotrexato es un efecto no deseado ampliamente conocido, sus características clínicas se han descrito

escuetamente en la bibliografía,⁸ por lo que el objetivo de este manuscrito es describir en detalle las manifestaciones clínicas observadas en la mucosa bucal secundarias a la administración de metotrexato en el control de la artritis reumatoide en tres pacientes atendidos en la Clínica de Patología Bucal del Departamento de Dermatología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

CASOS CLÍNICOS

El **Cuadro 1** resume las características clínicas principales, tratamiento y evolución de los tres pacientes estudiados y la **Figura 1** muestra las lesiones bucales de los pacientes.

DISCUSIÓN

El metotrexato ($C_{20}H_{22}N_8O_5$) es un fármaco inmunomodulador, prescrito a menudo en el tratamiento de neoplasias malignas y de diversas enfermedades autoinmunitarias. Se utilizó por primera vez hace más de 50 años para el tratamiento de la psoriasis; su administración fue aprobada en Estados Unidos por la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos) en 1988 para el tratamiento de la artritis reumatoide del adulto y es uno de los pilares en el tratamiento de tumores malignos y padecimientos inflamatorios, como la enfermedad inflamatoria intestinal, la psoriasis y la artritis psoriásica, entre otros. Su potente efecto antiinflamatorio lo convierte en una opción de tratamiento eficaz.⁹

El metotrexato es un antagonista del ácido fólico (ácido pteroilglutámico), que reduce las concentraciones de tetrahidrofolato (THF) de las células, por inhibición de las enzimas dihidrofolato reductasa (DHFR) y timidilato sintetasa. La DHFR es una enzima de la vía de síntesis del folato que cataliza la conversión de la dihidrofolato a tetrahidrofolato activo. Estas enzimas son indispensables para la síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN) y del ácido ribonu-

Cuadro 1. Características clínicas y de laboratorio de los pacientes tratados con metotrexato

Caso	Edad	Sexo	Motivo de consulta	Hallazgos bucales	Comorbilidades	Fármacos	Análisis de laboratorio relevantes	Dignóstico bucal	Tratamiento y evolución
1	69	Masc	Úlceras bucales	Queilitis descamativa, palidez y atrofia de mucosas. Placas ulceradas homogéneas extensas, superficiales, bien delimitadas, con fondo limpio y dolorosas, en la mucosa labial inferior y vestibulares, con tendencia a la simetría, bordes irregulares, hipermelanosis posinflamatoria y candidosis eritematosa lingual	- Psoriasis - Diabetes mellitus tipo 2 - Hipertensión arterial sistémica - Hipertrofia prostática benigna - Artritis reumatoide	Metotrexato, metformina, metoprolol, losartan, indometacina, gabapentina e hidrocicloroquina	Hb 11.4 g/dL, linfocitos 577 cél/ μ L, plaquetas 167 mil/ μ L	Mucositis asociada con metotrexato	- Ácido fólico - Se suspende metotrexato. - Medidas generales - Remisión en dos semanas
2	57	Fem	Dolor bucal	Eritema candidósico y atrofia de la mucosa bucal de predominio lingual que interfiere con la deglución	- Artritis reumatoide juvenil - Artroplastia de cadera izquierda - Distonía cervical - Osteoporosis - Hemólisis por transfusión	Prednisona, metotrexato, Ca ⁺⁺ , ácido fólico, omeprazol, meloxicam/metocarbamol, ketorolaco, paracetamol	Hb 10.4 g/dL, leucocitos 3.0 mil/ μ L, linfocitos 210 cél/ μ L, FA 122 UI/L, vitamina B ₁₂ <300 pg/mL	Candidosis eritematosa y deficiencia nutricia secundaria a metotrexato	- Nistatina tópica - Polivitamínico - Medidas generales - Se ajusta dosis de metotrexato - Remisión en cuatro semanas
3	47	Fem	Eritema bucal	Palidez de mucosa, con fisuramiento del dorso lingual secundario a candidosis eritematosa; atrofia marcada de papilas filiformes y fungiformes y múltiples úlceras ovaladas de fondo limpio en la mucosa vestibular y úlcera extensa superficial homogénea en labial	- Artritis reumatoide - Artritis séptica de tobillo izquierdo - Gonalgia bilateral de tipo mecánico - Artralgia de carpo y hombro izquierdo - Cervicalgia - Lupus discoide - Liquen plano cutáneo	Metotrexato, infliximab, ertapenem, tocilizumab, sulfasalazina, prednisona, sulindaco, paracetamol, indometacina, ácido fólico y omeprazol.	Hb 10.1 g/dL, leucocitos 3.3 mil/ μ L, plaquetas 151 mil/ μ L, vitamina B ₁₂ <300 pg/mL, FA 199 UI/L, AST 79 UI/L, ALT 56 UI/L, bilirrubina directa 0.47 mg/dL	Candidosis eritematosa y deficiencia nutricia, asociada con fármacos	- Nistatina tópica - Polivitamínico - Dieta rica en proteínas - Se suspende metotrexato - Medidas generales - Mejoría clínica a las dos semanas

Las medidas generales incluyen colutorios con almagato o hidróxido de aluminio, petrolato tópico labial y suspensión de alimentos o agentes irritantes bucales. Hb: hemoglobina; cél: células; Ca⁺⁺: carbonato de calcio/colecalciferol y vitamina D; ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; FA: fosfatasa alcalina.



Figura 1. A. Queilitis descamativa y angular, con erosión y úlcera superficial, homogénea, que afecta desde la unión del borde bermellón y la mucosa del labio inferior hasta la mucosa alveolar (caso 1). B. Vista intrabucal del mismo caso 1 en la que se observa la mucosa vestibular derecha con erosiones y úlceras superficiales e irregulares, así como hipermelanosis de características postinflamatorias. C. Placa saburral sutil en el dorso tercio medio lingual con fisuramiento moderado central y atrofia leve de papilas filiformes de la mucosa especializada (caso 2). D. Úlcera superficial y homogénea, bien delimitada, rodeada parcialmente con borde blanquecino y fondo con fibrina, que afecta la unión del bermellón y la mucosa labial inferior (caso 3). E. Marcada atrofia de papilas filiformes y fungiformes del dorso lingual del caso 3. Nótese la semejanza clínica de las lesiones labiales de los casos 1 y 3.

cleico (ARN).¹⁰ La afinidad del metotrexato para la DHFR es aproximadamente 1000 veces más fuerte que la del ácido fólico. En consecuencia, las células que se dividen rápidamente son particularmente susceptibles a este medicamento.⁹ El ácido fólico participa en el metabolismo de las purinas y de los aminoácidos y, junto con la vitamina B₁₂, en la reacción de conversión de homocisteína en metionina, por lo que el déficit de ácido fólico provoca elevación de la homocisteína en sangre.¹¹ La rápida proliferación

de las células epiteliales de las mucosas hace que la orofaringe y el tubo gastrointestinal sean particularmente vulnerables al tratamiento con metotrexato.¹²

Si bien el metotrexato se administra de forma segura en la mayoría de los pacientes, este fármaco puede causar toxicidad significativa, insuficiencia renal aguda en 2 a 12% de los pacientes e incluso la muerte.⁷ El folinato cálcico se recomienda como tratamiento de rescate cuando

se prescribe metotrexato a dosis altas y existen datos de intoxicación.^{10,13} La toxicidad renal conduce a disminución de la eliminación del metotrexato y la exposición prolongada a concentraciones tóxicas empeora la función renal, exacerbando los efectos adversos no renales, que incluyen mucositis, pancitopenia, agranulocitosis, mielosupresión, toxicidad cutánea, necrosis de mucosas, daño hepático y vasculitis, entre otros.⁷ Asimismo, el déficit asociado de vitamina B₁₂ puede, además de causar anemia, provocar cambios neurológicos importantes y otras manifestaciones, como atrofia o úlceras de mucosas.¹¹ En nuestros pacientes se observaron alteraciones en la cuenta hemática, destacaron las variaciones en el hierro, manifestadas clínicamente por palidez. De igual manera, fue evidente la atrofia de la mucosa bucal, principalmente con ausencia de papilas filiformes y fungiformes de la mucosa especializada, un marcador clínico predominantemente observado en la deficiencia de hierro, ácido fólico y vitamina B₁₂.

La mucositis, definida como inflamación de la mucosa que produce ulceración, puede afectar todo el tubo gastrointestinal, desde la boca hasta el ano.¹⁴ En su fisiopatología intervienen múltiples factores. El proceso comienza con el daño al tejido conectivo y a los vasos sanguíneos que se encuentran en la submucosa; con liberación de citocinas proinflamatorias y radicales libres de oxígeno que exacerbaban el daño vascular y convierten el proceso en un círculo vicioso que conduce a la destrucción del tejido por activación de las caspasas.¹² Los procesos biológicos asociados con la mucositis en última instancia resultan en la ruptura de la barrera mucosa, secundaria a una cascada sistemática de interacciones celulares y tisulares que implican al endotelio, la matriz extracelular, las reacciones de la submucosa y el tejido conectivo.¹³ La colonización bacteriana de las lesiones aumenta el daño tisular por la inflamación que se genera para controlar la infección.¹² La mucositis en

la boca es una complicación común del metotrexato, cuya prevalencia, incidencia y gravedad varían según la edad, dosis y administración de otros fármacos, entre varios factores más.¹⁵ En nuestros pacientes observamos las diferentes fases clínicas del daño de la mucosa bucal; en dos de ellos, la afección alcanzó la producción de ulceración, causando gran morbilidad.

En términos clínicos, la mucositis bucal se clasifica en grado 1 cuando incluye una úlcera sin dolor, eritema o sensibilidad leve; el grado 2 ocurre cuando hay eritema doloroso o úlceras que no interfieren en la capacidad del paciente para tomar alimentos; el grado 3 corresponde a ulceraciones confluentes que interfieren con la capacidad de los pacientes para tomar alimentos sólidos y el grado 4 cuando incluye síntomas graves que requieren nutrición enteral o parenteral.¹⁶ El 32% de los pacientes sometidos a dosis altas de metotrexato padecen mucositis; en 11% es de grado 1, en 17% de grado 2 y en 4% de grado 3.¹⁷ En términos clínicos, la formación de úlceras se relaciona con la falta de administración complementaria o deficiente absorción de ácido fólico, iatrogenias ocasionadas por errores en la ingestión o interacciones farmacológicas. En las cifras de laboratorio de nuestros casos se detectaron predominantemente concentraciones bajas de vitamina B₁₂ y de hierro, entre otras alteraciones de la cuenta hemática y de la función hepática, que se aliviaron con la suspensión del metotrexato y la administración de polivitamínicos, dieta rica en estos nutrimentos (o ambas), eliminación de irritantes y uso de protectores locales bucales.

Algunos autores consideran que la mucositis se desarrolla y se cura en cuatro fases: una fase inicial inflamatoria vascular, una fase epitelial eritematosa, una fase ulcerativa o bacteriológica y una fase curativa.¹⁸ De nuestros casos, el segundo paciente estaba en fase inicial de daño mucoso, mostrando clínicamente datos

sintomáticos importantes de atrofia de la mucosa bucal, mientras que el primer y tercer pacientes mostraban ruptura franca de la mucosa bucal, con formación de úlceras.

Se ha descrito que los sitios susceptibles de padecer lesiones por mucositis asociadas con metotrexato corresponden a zonas no queratinizadas,¹⁹ con síntomas que varían desde dolor y malestar leve hasta la imposibilidad de tolerar la ingesta de alimentos sólidos e incluso líquidos.²⁰ Con frecuencia la mucositis afecta, además de la mucosa labial, las superficies vestibulares, el piso de la boca, la cara ventral de la lengua y el paladar blando.^{8,21} En dos de nuestros pacientes, las úlceras asociadas con metotrexato afectaron las áreas no queratinizadas de mayor fricción, como la unión del borde bermellón y la mucosa labial, así como los bordes laterales ventrales de la lengua. A pesar de conocerse ampliamente estos efectos, las descripciones de estas ulceraciones sólo se limitan a mencionar su localización o número de ellas; sin embargo, las características clínicas son vagamente descritas o ilustradas. Las imágenes observadas en nuestros pacientes nos llevaron a sugerir clínicamente el diagnóstico de deficiencia nutricia, en el contexto de pacientes que reciben metotrexato.

Los pacientes con mucositis bucal por metotrexato suelen padecer xerostomía, dificultad en la deglución, ardor, hormigueo en los labios o dolor. Los pacientes más jóvenes y los que tienen mala higiene dental o periodontal y xerostomía están en mayor riesgo de mucositis, aunque no es posible predecir qué pacientes la padecerán. La complicación más grave de ésta es la aparición de infecciones sobregregadas (principalmente por el virus del herpes simple o por levaduras como *Candida albicans*), sobre todo en pacientes con neutropenia prolongada, en quienes puede verse en peligro su vida;²² los pacientes pueden padecer síntomas graves que requieren hospitalización. En nuestros casos, a

pesar de padecer mucositis en fases diversas de evolución, todos cursaron con síntomas, independientemente de no observarse ulceración, pero con atrofia marcada.

En la prevención de la mucositis, se ha sugerido el mantenimiento de una buena higiene bucal antes de someterse a tratamiento con metotrexato porque esta medida reduce el riesgo de complicaciones dentales, incluida la gingivitis. Ante la aparición de mucositis y principalmente como cuidados paliativos, se ha descrito una variedad de métodos para el control de la mucositis oral en pacientes que reciben infusiones prolongadas de metotrexato, con resultados poco satisfactorios;¹³ como la administración de analgésicos sistémicos y otros agentes individuales con mezclas de sustancias tópicas (como los enjuagues bucales antiácidos, agentes de recubrimiento y analgésicos tópicos). La administración de anestésicos tópicos se ha referido para el control de los síntomas,²³ pero con efectos indeseables, como el incremento de las lesiones y mayor duración de la mucositis. Entre los medicamentos más prescritos que muestran cierta disminución de los síntomas por daño a la mucosa son el clorhidrato de bencidamida, por sus efectos antiinflamatorios y la administración de morfina que contrarresta el dolor causado por la mucositis.²⁴ La mucositis no complicada es de alivio espontáneo. En todos nuestros pacientes se observó respuesta satisfactoria alrededor de las cuatro semanas de seguimiento, principalmente con la administración adicional de ácido fólico, de otros polivitamínicos, la suspensión del metotrexato (o las tres medidas), así como medidas generales locales bucales de lubricación, hidratación y suspensión de irritantes.

Por último, en el tratamiento de las complicaciones por metotrexato, la educación del paciente es muy importante para reducir el malestar causado por mucositis inducida por metotrexato.²⁰ Debe hacerse hincapié en las medidas preventivas de

ésta, como el uso de enjuagues profilácticos que eliminan las partículas de alimentos que pueden acumularse, ocasionando crecimiento bacteriano; se recomienda preferentemente solución salina, bicarbonato sódico o una mezcla de ambos y se deberán evitar los que contienen alcohol porque producen quemadura química y deshidratan la mucosa.²⁵ El uso de antisépticos es controvertido, debido al potencial crecimiento de microorganismos poco comunes y resistentes.²⁶⁻²⁸ Los labios deben conservarse perfectamente hidratados y lubricados con petrolato, cremas labiales (de cacao), soluciones de metilcelulosa, crema hidratante o aceite de oliva. Debe evitarse la utilización de glicerina, por los efectos deshidratantes que producen en el tejido labial. Las prótesis dentales deben ser limpiadas y cepilladas igual que la boca y sumergidas cada noche en solución de hipoclorito sódico a 1% (si no hay metal) o en solución de povidona yodada. La ingesta de alimentos en estos casos deberá ser lenta y la comida debe ser cortada en trozos pequeños, en pequeñas dosis y en repetidas ocasiones, preferentemente líquida o semi-sólida. Los alimentos deben estar a temperatura ambiente, debe evitarse la comida crujiente e irritante (por ejemplo, ácida, especias, alcohol y tabaco).²²

CONCLUSIÓN

El conocimiento de las características clínicas asociadas con la aparición de mucositis en la boca como efecto del metotrexato en el contexto del paciente con artritis reumatoide permitirá que el médico que atiende a estos pacientes se familiarice con el aspecto clínico de esta enfermedad y le permita identificarla oportunamente para poder iniciar las medidas adecuadas para el control de la misma. Se requiere mayor investigación de las manifestaciones en la boca relacionadas con la administración de metotrexato en este tipo de pacientes, que genere o redunde en el conocimiento de esta problemática y permita evitar este tipo de complicaciones porque hasta el

momento es escasa la bibliografía que describe la fisiopatología, las características clínicas y la evolución de los efectos orales del metotrexato.

Agradecimientos

Los autores agradecemos a la pasante en nutrición Zaira Paola Valencia Gutiérrez, por su asistencia técnica en la elaboración de este manuscrito.

REFERENCIAS

1. Martín-Alcalde E, Cantero Blanco S, Sánchez García FJ, Gómez Castillo J. Nuevas perspectivas en el tratamiento de la artritis reumatoide. *Farm Hosp* 2003;27:360-370.
2. Nakajima R, Sakai F, Mimura T, Tokuda H, Takahashi M, Kimura F. Acute- or subacute-onset lung complications in treating patients with rheumatoid arthritis. *Can Assoc Radiol J* 2013;64:200-207.
3. Araki Y, Mimura T. The mechanisms underlying chronic inflammation in rheumatoid arthritis from the perspective of the epigenetic landscape. *J Immunol Res* 2016;2016:6290682. doi: 10.1155/2016/6290682
4. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2010;376:1094-1108.
5. Bianchi G, Caporali R, Todoerti M, Mattana P. Methotrexate and rheumatoid arthritis: current evidence regarding subcutaneous *versus* oral routes of administration. *Adv Ther* 2016;33:369-378.
6. Goodman SM, Cronstein BN, Bykerk VP. Outcomes related to methotrexate dose and route of administration in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33:272-278.
7. Ajmani S, Preet Singh Y, Prasad S, et al. Methotrexate-induced pancytopenia: a case series of 46 patients. *Int J Rheum Dis* 2017. doi: 10.1111/1756-185X.13004.
8. Hernández-Collazo AA, Rodríguez-Mena AC, Ferrusco-Ontiveros MR, Poletti-Vázquez ED. Estomatitis por metotrexato y sus efectos orales a bajas dosis. *Dermatol Rev Mex* 2014;58:458-464.
9. Gutiérrez JC, Hwang K. The toxicity of methotrexate in male fertility and paternal teratogenicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2017;13:51-58.
10. Pérez-Hernández JC, Padilla-Ochoa J. Intoxicación por metotrexato en una paciente con artritis reumatoide. *Arch Med Urg Mex* 2012;4:125-130.
11. Bilbao Garay J. Anemias carenciales II: anemia megaloblástica y otras anemias carenciales. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2006;30:67-75.

12. Jaime-Fagundo JC, Forellat-Barríos M, Arencibia-Núñez A. Urgencias hematológicas. III. Toxicidad por metotrexato. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2012;28:246-252.
13. Howard SC, McCormick J, Pui CH, Buddington RK, Harvey RD. Preventing and managing toxicities of high-dose methotrexate. *Oncologist* 2016;21:1471-1482.
14. López-Castaño F, Oñate-Sánchez RE, Roldán-Chicano R, Cabrero-Merino MC. Measurement of secondary mucositis to oncohematologic treatment by means of different scale. Review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005;10:412-421.
15. Gupta A, West HJ. Mucositis (or Stomatitis). *JAMA Oncol* 2016;2:1379.
16. Volpato LE, Silva TC, Oliveira TM, Sakai VT, Machado MA. Radiation therapy and chemotherapy-induced oral mucositis. *Braz J Otorhinolaryngol* 2007;73:562-568.
17. Zambrano O, Viera N. Mucositis oral inducida por metotrexato en pacientes pediátricos con leucemia. *Rev Ciencia Odont* 2004;1:30-37.
18. Sonis ST, Eilers JP, Epstein JB, et al. Validation of a new scoring system for the assessment of clinical trial research of oral mucositis induced by radiation or chemotherapy. Mucositis study group. *Cancer* 1999;85:2103-2113.
19. McGuire DB, Altomonte V, Peterson DE, Wingard JR, Jones RJ, Grochow LB. Patterns of mucositis and pain in patients receiving preparative chemotherapy and bone marrow transplantation. *Oncol Nurs Forum* 1993;20:1493-1502.
20. Naidu MU, Ramana GV, Rani PU, Mohan IK, Suman A, Roy P. Chemotherapy-induced and/or radiation therapy-induced oral mucositis—complicating the treatment of cancer. *Neoplasia* 2004;6:423-431.
21. Wilkes JD. Prevention and treatment of oral mucositis following cancer chemotherapy. *Semin Oncol* 1998;25:538-551.
22. Alonso-Castell P, Basté-Dencás MA, Creus-Viles M, et al. Prevención y tratamiento de la mucositis en el paciente onco-hematológico. *Farm Hosp* 2001;25:139-149.
23. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 2004;100:2026-2046.
24. Barasch A, Elad S, Altman A, Damato K, Epstein J. Antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, analgesics, and nutritional supplements for alimentary tract mucositis. *Support Care Cancer* 2006;14:528-532.
25. Özden D, Türk G, Düger C, Güler EK, Tok F, Gülsoy Z. Effects of oral care solutions on mucous membrane integrity and bacterial colonization. *Nurs Crit Care* 2014;19:78-86.
26. Hijazi K, Mukhopadhyay I, Abbott F, et al. Susceptibility to chlorhexidine amongst multidrug-resistant clinical isolates of *Staphylococcus epidermidis* from bloodstream infections. *Int J Antimicrob Agents* 2016;48:86-90.
27. Plantinga NL, Wittekamp BH, Leleu K, et al. Oral mucosal adverse events with chlorhexidine 2% mouthwash in ICU. *Intensive Care Med* 2016;42:620-621.
28. Chevalier M, Sakarovitch C, Precheur I, Lamure J, Pouyssegur-Rougier V. Antiseptic mouthwashes could worsen xerostomia in patients taking polypharmacy. *Acta Odontol Scand* 2015;73:267-273.