Dermatología Argentina Vol. 31 Nº 2 Mayo-agosto de 2025: 80-83 ISSN 1515-8411 (impresa) ISSN 1669-1636 (en línea)

TRABAJOS ORIGINALES

Fenotipos clínicos de estomatitis por metotrexato

Clinical phenotypes of methotrexate-induced stomatitis

Rodrigo Meza Romero[1], Silvina González[2] y Graciela Manzur[3]

RESUMEN

El metotrexato (MTX) es un antimetabolito ampliamente utilizado para tratar enfermedades inmunomediadas como la artritis reumatoide y la psoriasis. Entre sus efectos adversos se destaca la aparición de erosiones y úlceras mucocutáneas consideradas un signo temprano de toxicidad sistémica. El riesgo de desarrollar estas lesiones se asocia a factores como sobredosificación, insuficiencia renal y biodisponibilidad alterada. Las manifestaciones orales, más frecuentes que las cutáneas, incluyen tres fenotipos clínicos: mucositis difusa, lesiones aftoides irregulares y reacciones liquenoides. Este artículo describe dos casos clínicos con distintos fenotipos de toxicidad oral por MTX, donde se resalta la necesidad de un diagnóstico precoz y un manejo adecuado. Además, se enfatiza la importancia de futuras investigaciones para establecer la correlación entre los fenotipos clínicos de estomatitis y el riesgo de compromiso sistémico.

Palabras clave: metotrexato, estomatitis, mucositis, lesiones aftoides, reacción liquenoide oral.

Dermatol. Argent. 2025; 31(2): 80-83

ABSTRACT

Methotrexate (MTX) is an antimetabolite widely used to treat immune-mediated diseases such as rheumatoid arthritis and psoriasis. Its adverse effects include the development of mucocutaneous erosions and ulcers, which are considered early signs of systemic toxicity. The risk of these lesions is associated with factors such as overdose, renal insufficiency, and altered bioavailability. Oral manifestations, more common than cutaneous ones, include three clinical phenotypes: diffuse mucositis, irregular aphthoid lesions, and lichenoid reaction. This article describes two clinical cases with distinct oral toxicity phenotypes induced by MTX, highlighting the importance of early diagnosis and appropriate management. Furthermore, the need for future research to establish the correlation between clinical phenotypes of stomatitis and the risk of systemic involvement is emphasized.

Key words: *methotrexate, stomatitis, mucositis, aphthoid lesions, oral lichenoid reaction.*

Dermatol. Argent. 2025; 31(2): 80-83

[1] Departamento de Dermatología, Red de Salud UC-Christus, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago de Chile, Chile. Rotante de la Sección de Estomatología, Servicio de Dermatología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
[2] Jefa de la Sección de Estomatología, Servicio de Dermatología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
[3] Jefa del Servicio de Dermatología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Silvina González
Email: kaomi_66@yahoo.com.ar
Fecha de trabajo recibido: 8/2/2025
Fecha de trabajo aceptado: 10/6/2025
Conflicto de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

El metotrexato (MTX) es un antimetabolito análogo del ácido fólico que actúa mediante la inhibición competitiva de las enzimas dihidrofolato reductasa y timidilato sintetasa, lo que bloquea la síntesis del ADN y ARN, específicamente en la fase S del ciclo celular[1]. Su efecto depende de la dosis administrada: en dosis bajas tiene un efecto antiinflamatorio, mientras que en dosis altas ejerce una acción antiproliferativa. El MTX muestra tropismo por células de rápida proliferación, como los queratinocitos, el epitelio gastrointestinal y las células hematopoyéticas[2]. Las dosis bajas de MTX suelen utilizarse para el tratamiento de enfermedades como la psoriasis y la artritis reumatoide (AR).

Uno de los efectos adversos del MTX son las erosiones y las úlceras mucocutáneas, que se presentan con mayor frecuencia en tratamientos a dosis altas en com-

paración con dosis bajas, así como en los tratamientos agudos frente a los crónicos. Ocurren en aproximadamente un 12% de los pacientes tratados con MTX en dosis bajas[3]. El mecanismo de acción es la toxicidad directa sobre los queratinocitos, y es dosis-dependiente y distinto al del síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica[4-6] que se produce por una reacción de hipersensibilidad tipo IV (retardada o mediada por linfocitos T), independiente de la dosis. Las erosiones/úlceras mucocutáneas se consideran un signo temprano de toxicidad sistémica por MTX[7]. En este artículo presentamos los casos de dos pacientes con distintos fenotipos clínicos de estomatitis por MTX y realizamos una revisión de la literatura al respecto.

SERIE DE CASOS

Caso clínico 1

Paciente mujer de 75 años con antecedente de artritis reumatoide (AR) en tratamiento con MTX 10 mg dos veces a la semana desde hacía 6 semanas, que consultó por lesiones dolorosas en la boca de 3 semanas de evolución. Al examen físico presentaba, en la mucosa labial y yugal, erosiones localizadas de bordes irregulares (Fotos 1 y 2). Se solicitaron exámenes generales de sangre que no evidenciaron compromiso hematológico, hepático ni renal. Se indicó la suspensión del MTX y tratamiento con enjuagues bucales de triple jarabe (hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio, difenhidramina y lidocaína). La paciente presentó resolución completa del cuadro en 10 días.

Caso clínico 2

Paciente mujer de 70 años con antecedente de AR en tratamiento con MTX 15 mg/semana desde hacía 3 años, que consultó por lesiones dolorosas en la boca de una semana de evolución. Al examen físico presentaba, en la lengua, el paladar blando y la mucosa yugal, erosiones extensas asociadas a un enantema difuso (Fotos 3 y 4). Se solicitaron exámenes generales de sangre que evidenciaron anemia moderada asociada a leucopenia y trombocitopenia, leve elevación de transaminasas (<2x) e insuficiencia renal. El compromiso hematológico y hepático se interpretó como secundario a la toxicidad sistémica por MTX, probablemente desencadenada por una insuficiencia renal aguda de causa no precisada al momento de la consulta. La paciente no tenía el antecedente previo de insuficiencia renal. Se indicó hospitalización, suspensión del MTX, tratamiento con enjuagues bucales de triple jarabe y leucovorina endovenosa, con resolución completa del cuadro en 2 semanas.

FOTO 1: Erosión de fondo blanco-amarillo moteado y bordes bien delimitados en la mucosa labial inferior.

FOTO 2: Erosiones de bordes bien delimitados y cubiertos por una pseudomembrana fina en la mucosa yugal superior.

FOTO 3: Enantema, extensas erosiones y pseudomembranas en la lengua, el paladar blando y la mucosa yugal.

FOTO 4: Extensas erosiones cubiertas por pseudomembranas en el dorso de la lengua.

COMENTARIOS

Se han descrito varios factores que aumentan el riesgo de desarrollar erosiones/úlceras mucocutáneas en pacientes que reciben MTX (Cuadro)[2,7,8-11]. En nuestro primer caso, el factor causal más probable fue el uso bisemanal del fármaco, mientras que en el segundo, la insuficiencia renal aguda detectada en los exámenes de laboratorio, la cual disminuyó la eliminación de la droga por esta vía.

Clínicamente las lesiones orales son más frecuentes que las cutáneas[2]. Cuando existe afectación estomatológica, el compromiso comienza con ardor y enantema, seguido por la aparición de erosiones y úlceras dolorosas que pueden comprometer la mucosa oral y los labios, y acompañarse de costras necróticas. Magdy *et ál.*[12] caracterizaron las lesiones orales por MTX en pacientes con AR, las cuales se pueden clasificar en tres fenotipos clínicos: 1) mucositis difusa; 2) lesiones aftoides irregulares de profundidad variable; 3) reacción liquenoide oral. En nuestros casos, la primera paciente presentó lesiones aftoides irregulares, mientras que la segunda mucositis difusa.

En función de nuestra experiencia clínica, las lesiones aftoides irregulares se relacionan más con sobredosis involuntarias, mientras que la mucositis difusa suele asociarse con factores que incrementan de manera aguda la biodisponibilidad del fármaco, como interacciones medicamentosas o insuficiencia renal, entre otros. Sin embargo, hasta el momento no hay evidencia científica publicada que respalde estas observaciones. Las erosiones/úlceras cutáneas son infrecuentes, generalmente precedidas por eritema y dolor, y son más comunes sobre la piel previamente inflamada por una dermatosis (p. ej.: psoriasis, micosis fungoide o dermatitis atópica) y en zonas acrales[2]. Ninguna de las pacientes de los casos clínicos presentados en este artículo tuvo lesiones cutáneas. El período de latencia es variable, ya que depende del factor de riesgo asociado, pero suele ser de al menos una semana. Es fundamental destacar que las erosiones y las úlceras mucosas y cutáneas inducidas por MTX se consideran un signo temprano de toxicidad sistémica, particularmente de mielosupresión[2,7], por lo que siempre se debe solicitar hemograma, perfil hepático, función renal y, en caso de uso crónico de MTX, radiografía de tórax. No es necesario medir niveles séricos de MTX, ya que no se correlacionan con el grado de toxicidad celular[2].

El diagnóstico es clínico. En caso de duda diagnóstica, recomendamos tomar biopsia de la mucosa o de la piel afectada, idealmente con inmunofluorescencia directa. La histopatología se caracteriza por signos de citotoxicidad directa sobre la epidermis como espongiosis, presencia de disqueratinocitos, incluso necrosis epidérmica[2].

Respecto del tratamiento[2,13,14,15], en casos de mucositis de leve a moderada se sugiere inicialmente aumentar la dosis de ácido fólico de 1 mg/día a 5 mg/día, que corresponde a la dosis máxima habitual. Si no se observa mejoría, como segunda línea se puede mantener el ácido fólico a 5 mg/día y reducir la dosis de MTX o suspender temporalmente su administración. En cambio, ante mucositis severa o signos de intoxicación por MTX, se indica la suspensión inmediata del fármaco, junto con la administración de leucovorina (ácido folínico) y una hidratación abundante, con el objetivo de favorecer su eliminación y prevenir el daño renal por precipitación tubular. En cuanto al tratamiento tópico, se recomienda evitar el contacto con irritantes, incluyendo productos de higiene oral y fármacos, y favorecer la ingesta de alimentos y líquidos fríos. En relación al uso de agentes específicos, recomendamos enjuagues bucales con anestésicos locales (p. ej., lidocaína), protectores mucosos (como sucralfato, hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio) y antihistamínicos tópicos (p. ej., difenhidramina o doxepina).

Interacciones medicamentosas*
Sobredosis involuntaria (p. ej.: error de ingesta)
Edad mayor de 55 años
Insuficiencia renal
Mayores dosis iniciales (>15-25 mg/semana), aumento de dosis o reinicio postsuspensión
Déficit de ácido fólico o hipoalbuminemia preexistente
Consumo de alcohol
Infección concomitante
**Principalmente con AINEs, cotrimoxazol (CTX), probenecid y salicilatos (p. ej.: aspirina), que disminuyen la eliminación renal y/o aumentan la fracción libre de metrotexato (MTX). Contraindicado el uso concomitante de CTX y MTX (toxicidad sinérgica).*

CUADRO: Factores de riesgo para lesiones mucocutáneas por metrotexato.

CONCLUSIONES

El MTX es un fármaco que puede generar lesiones mucocutáneas de distintas formas y grados de severidad, las cuales podrían indicar toxicidad sistémica, con riesgo potencialmente letal. Un desafío clave para futuras investigaciones será explorar la correlación entre los factores de riesgo, el fenotipo clínico de la estomatitis y el riesgo de desarrollar compromiso sistémico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Maiberger M, Nunley J, Wolverton S, *et ál*. Other systemic drugs. En: Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni L, eds. *Dermatology*. Philadelphia: Elsevier; 2024:2323-2325.
2. Ferrari B, Kogan N, Veira RC, Luna PC, *et ál*. Manifestaciones mucocutáneas de intoxicación por metotrexato. *Medicina (Buenos Aires)*. 2018;78:50-53.
3. Sherbini AA, Gwinnutt JM, Hyrich KL, Verstappen SMM, *et ál*. Rates and predictors of methotrexate-related adverse events in patients with early rheumatoid arthritis: results from a nationwide UK study. *Rheumatol (Oxford)*. 2022;61:3930-3938.
4. Primka EJ, Camisa C. Methotrexate-induced toxic epidermal necrolysis in a patient with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1997;36(5 Pt 2):815-818.
5. Borda LJ, Ross A, Villada G, Milikowski C. Acute mucocutaneous methotrexate toxicity with marked tissue eosinophilia. *BMJ Case Rep*. 2018;2018:bcr2017221489.
6. Chen TJ, Chung WH, Chen CB, Hui RC, *et ál*. Methotrexate-induced epidermal necrosis: a case series of 24 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77:247-255.e2.
7. Morgado-Carrasco D, Riquelme-Mc Loughlin C, Fustà-Novell X, Giavedoni P. Methotrexate-induced mucositis as a sign of bone marrow toxicity: a retrospective study of clinical and epidemiological characteristics. *Actas Dermosifiliogr*. (Engl Ed) 2020;111: 436-439.
8. Hamid M, Lashari B, Ahsan I, Micaily I, *et ál*. A deadly prescription: combination of methotrexate and trimethoprim-sulfamethoxazole. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2018;8:149-151.
9. Lee JS, Oh JS, Kim YG, Lee CK, *et ál*. Methotrexate-related toxicity in patients with rheumatoid arthritis and renal dysfunction. *Rheumatol Int*. 2020;40:765-770.
10. Schnabel A, Reinhold-Keller E, Willmann V, Gross WL. Tolerability of methotrexate starting with 15 or 25 mg/week for rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 1994;14:33-38.
11. Rampon G, Henkin C, Jorge VM, Almeida HL, *et ál*. Methotrexate-induced mucositis with extra-mucosal involvement after accidental overdose. *An Bras Dermatol*. 2018;93:155-156.
12. Magdy E, Ali S. Stratification of methotrexate-induced oral ulcers in rheumatoid arthritis patients. *Spec Care Dentist*. 2021;41:367-371.
13. Troeltzsch M, von Blohn G, Kriegelstein S, Woodlock T, *et ál*. 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:e28-33.
14. da Silva Ferreira AR, van der Aa SAJ, Wehkamp T, Wardill HR, *et ál*. Development of a self-limiting model of methotrexate-induced mucositis reinforces butyrate as a potential therapy. *Sci Rep*. 2021;11:22911.
15. Al-Jamaei AAH, Epstein JB, de Visscher JGAM, Spielberger RT, *et ál*. Comparing the risk of severe oral mucositis associated with methotrexate as graft-versus host-disease prophylaxis to other immunosuppressive prophylactic agents in hematopoietic cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 2024;32:519.