



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

ÚLCERAS ORALES POR TRATAMIENTO CON BAJAS
DOSIS DE METOTREXATE. INFORME DE UN CASO.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

DIANA ELIZABETH HERNÁNDEZ VÁZQUEZ

TUTOR: Mtro. ROBERTO ONNER CRUZ TAPIA

ASESORA: Mtra. ADRIANA MOLOTLA FRAGOSO



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Y por encima de todo, revístanse del amor que es el vínculo de la perfección” Col 3:14

A Dios, por darme tres oportunidades de vida, porque de él emana toda la creación y de él procede toda la vida a mi alrededor: personas, animales y naturaleza.

A mi padre: por siempre estar ahí, porque con su carácter rígido me exigió mi responsabilidad; por darme el mayor ejemplo de compromiso y amor; gracias a su compañía y sus enseñanzas estoy donde quiero y porque sé que puedo contar con su apoyo para poder seguir más lejos.

A mi madre: sin su valentía y amor no estaría escribiendo estas líneas; gracias a su ejemplo de amor incondicional, conozco la generosidad y la completa entrega a los demás sin esperar nada a cambio; porque sin ella yo no sería quien soy; gracias mi bonita, gracias por darme la vida y por llenarla de muchísimo amor.

A mi hermano: por estar siempre en los malos y buenos momentos, por ser mi confidente y mi verdugo; por ser el mejor compañero de vida, gracias por enseñarme muchas cosas y por escucharme en los momentos de mayor desesperación a lo largo de este caminar, porque tú también estás en el camino y sé que muy lejos, juntos, vamos a llegar.

A mi ángel; gracias por tantas cosas en el poco tiempo que estuviste en mi vida, gracias por despejar mi vista; el sacrificio valió la pena, te lo prometí y por fin se terminó el primer paso de muchos que aún nos faltan.

A Cristóbal y Cecilia: su ejemplo de amor y núcleo familiar fueron fundamentales en mi formación personal, siempre me pidieron que honrara a mis padres y que fuera buena persona; no soy perfecta, pero espero que desde donde estén, se sientan orgullosos de la pequeña federala.

A Venancio y Sara: por su amor y sus consejos en cada una de las visitas, gracias hacerme sentir tan valiosa y consentida, tan querida y mimada, siempre les estaré eternamente agradecida; espero honrar la memoria de mi Sarita en cada paso que aún me falta por dar.

A Cecilia: por ser la hermana que siempre me hacía falta, gracias por escucharme, gracias por tu confianza y tu apoyo siempre, eres la mejor persona de FFyL.

A mi familia, gracias por confiar en mí y siempre darme ánimos para seguir adelante, gracias por ser ejemplo de vida y de errores. Porque ésta es una

parte de rendir cuentas a aquellas personas que se nos adelantaron dejando un gran vacío en los corazones, porque sé que siempre estarán presentes en cada momento y paso que sus hijos y sobrinos, estemos dispuestos a dar.

A mis amigos: por soportar mi mal carácter, por escucharme y darme los mejores consejos siempre que los necesitaba, gracias por darme tantas enseñanzas y compartir sus experiencias, ya que eso siempre nos ayuda a crecer. Armando, gracias por tu amistad que desde los 4 años aún nos mantienen aquí. Diana, por soportar a esta floja y sobre todo por permanecer cuando me sentí tan abandonada. Fanny, gracias por aparecer en la preparatoria, pero, sobre todo, gracias por tu amistad en la facultad. Abril, Mafer y Andy, gracias por compartir 4 años de sus vidas conmigo, gracias porque con ustedes conocí una de las mejores carreras universitarias, gracias por tantas cosas compartidas. Miguel, aún nos faltan muchos años de amistad, pero estoy segura de que serás muy constante en mi vida. Mónica, porque sé con tu ejemplo, que la fortaleza siempre puede expresarse en el momento más oportuno y sabio de nuestras vidas.

A mi profesora Rosa María, gracias por enseñarme la constancia y dedicación en la vida diaria y en la vida escolar.

A mi tutor y maestro Roberto Onner Cruz Tapia, porque en este tiempo sólo eh recibido paciencia y aprendizaje, no sólo de la hermosa área de Patología Bucal, si no de la vida, gracias por su tiempo y sus enseñanzas, porque “¿qué sería de los alumnos sin los tutores?”, simplemente no podríamos terminar un trabajo como nuestra querida universidad lo merece, gracias por mostrarme que la humildad y el servicio a los demás siempre da mucha satisfacción.

A mi asesora, la Mtra. Adriana Molotla Fragoso, por su paciencia y sabiduría, por la gran persona que es, por la paz y confianza que transmite a los demás.

A la Dra. Ana María Cano Valdez, responsable de la división de Anatomía Patológica del INCan, gracias por otorgarme una parte muy importante de este escrito.

Al departamento de Patología Bucal de la DEPeI UNAM, en especial al Dr. Javier Portilla Robertson por las facilidades para la obtención de las imágenes presentadas en este trabajo, así como la hospitalidad en la estancia de las instalaciones del laboratorio y clínica.

A la Dra. Olivia Espinosa Vázquez, gracias por mostrarme que la vida está llena de personas bellas, porque todo siempre está centrado en Dios, porque la odontología y el diario actuar siempre van a estar de la mano y sobre todo por transmitir esa alegría y ganas de vivir a todas las personas que nos rodean.

A las personas con las que eh compartido laboralmente, porque gracias a su apoyo, me enseñaron a ser equipo; porque un barco sin una tripulación organizada simplemente no funciona, gracias por las oportunidades que cada una de las personas me brindaron, porque gracias a eso, aprendí a amar más a esta noble profesión.

A mis pacientes: por la confianza de dejar su salud en mis manos, por llegar cuando se les solicitaba y por siempre confiar en lo que mis profesores y yo consideramos que fue lo mejor para sus tratamientos.

Y por último y no por ello menos importante, gracias a mi querida UNAM, porque desde pequeña tuve este deseo de ser estudiante de la universidad más grande de Latinoamérica, porque mis padres siempre me motivaron a ingresar a ella, porque me abrió las puertas desde la ENP No. 5 y hasta ahora, gracias a ella, eh vivido la mejor etapa de mi vida, y ahora, gracias a ella y a la sociedad, eh concluido uno de mis objetivos, muchas gracias.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	10
II. ANTECEDENTES	11
III. MARCO TEÓRICO	12
3.1 MUCOSA BUCAL	12
3.1.1 Fisiología de la mucosa oral	12
3.1.2 Histología	14
3.2 ÚLCERAS EN LA CAVIDAD ORAL	16
3.2.1 Definición	16
3.2.2 Etiología	17
3.2.3 Clasificación de las úlceras	19
3.3 ÚLCERAS DE ETIOLOGÍA INFECCIOSA	20
3.3.1 Bacterianas	20
3.3.1.1 Úlceras asociadas a sífilis	20
3.3.1.2 Úlceras orales asociadas a tuberculosis	21
3.3.1.3 Úlceras por herpangina	22
3.3.2 Virales	23
3.3.2.1 Úlceras causadas por virus del herpes humano tipo I y II	23
3.3.2.2 Úlceras asociadas al virus de herpes varicela zoster	24
3.3.2.3 Úlceras mucocutáneas asociadas al virus Epstein Barr	25
3.3.2.4 Úlceras asociadas a citomegalovirus	25
3.3.3 Fúngicas	26
3.3.3.1 Úlceras por candidiasis	26
3.3.3.2 Úlceras por zigomicosis	26

3.3.3.3 Úlceras por aspergilosis	27
3.3.3.4 Úlceras por blastomycosis	28
3.3.3.5 Úlceras por histoplasmosis	29
3.4 ÚLCERAS ORALES DE ETIOLOGÍA AUTOINMUNE ...	30
3.4.1 Estomatitis aftosa recurrente	30
3.4.2 Eritema multiforme	31
3.4.3 Liquen plano y reacciones liquenoides	32
3.5 ÚLCERAS DE ETIOLOGÍA TRAUMÁTICA	33
3.5.1 Úlceras por químicos	33
3.5.2 Úlceras por temperatura o electricidad	33
3.5.3 Úlceras por trauma físico	34
3.6 MANIFESTACIONES ULCERATIVAS DE NEOPLASIAS MALIGNAS Y ENFERMEDADES SISTÉMICAS	35
3.6.1 Carcinoma oral de células escamosas (COCE) ...	35
3.6.2 Lesiones por leucemia	36
3.7 USO DE METOTREXATE EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE	37
3.7.1 Generalidades de artritis reumatoide	37
3.7.2 Farmacocinética y farmacodinamia de metotrexate...	37
3.7.3 Uso y efectos adversos del uso de Metotrexate en pacientes con artritis reumatoide.....	38
3.7.4 Protocolo de atención para pacientes con artritis reumatoide	38
IV. MÉTODO	40
4.1 OBJETIVO	40
4.2 PRESENTACIÓN DEL CASO	40
4.2.1 Hallazgos clínicos extraorales	40

4.2.2 Hallazgos clínicos intraorales	40
4.2.3 Hallazgos macroscópicos	43
4.2.4 Hallazgos microscópicos	43
4.2.5 Hallazgos inmunohistoquímicos	45
4.2.6 Tratamiento	46
V. DISCUSIÓN	48
VI. CONCLUSIONES	50
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51
VIII. ANEXOS	54

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- AR:** Artritis reumatoide.
- COCE:** Carcinoma de células escamosas.
- EAR:** Estomatitis aftosa recurrente.
- EAH:** Estomatitis aftosa herpetiforme.
- EM:** Eritema multiforme.
- FARME:** Fármaco antirreumático modificador de la enfermedad.
- MO:** Microorganismos.
- MTX:** Metotrexate.
- SSZ:** Sulfasalazina.

ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1.** Clasificación de etiología de las úlceras orales MINDI.

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1.** Botones gustativos intraepiteliales.
- Figura 2.** Fotomicrografía de la mucosa oral en salud.
- Figura 3.** Úlcera en borde lateral de la lengua.
- Figura 4.** Causas importantes de úlceras orales.
- Figura 5.** Lesiones por sífilis.
- Figura 6.** Úlcera por tuberculosis.
- Figura 7.** Úlceras por coxsackievirus (herpangina).
- Figura 8.** Lesiones por gingivoestomatitis herpética.
- Figura 9.** Lesiones intraorales ulcerosas por varicela zoster.
- Figura 10.** Petequias en paladar blando por mononucleosis infecciosa.

Figura 11. Candidosis pseudomembranosa en paladar duro.

Figura 12. Lesión ulcerosa en paladar duro por murcomicosis rinosinoorbitaria.

Figura 13. Lesión intraoral ulcerosa por aspergilosis.

Figura 14. Úlceras irregulares en lengua por blastomicosis.

Figura 15. Úlcera crónica por histoplasmosis.

Figura 16. Lesiones orales por EAR menor.

Figura 17. Lesiones orales por EAR mayor.

Figura 18. Lesiones por eritema multiforme.

Figura 19. Lesiones por reacción liquenoide en mucosa oral.

Figura 20. Úlcera por contacto con formocresol.

Figura 21. Lesión ulcerosa por temperatura.

Figura 22. Úlceras traumáticas.

Figura 23. Lesión ulcerosa por COCE.

Figura 24. Hallazgos clínicos extraorales.

Figura 25. Hallazgos clínicos intraorales.

Figura 26. Hallazgos clínicos intraorales.

Figura 27. Hallazgos clínicos intraorales.

Figura 28. Fotografías de la toma de biopsia incisional.

Figura 29. Fotomicrografía teñida con HyE.

Figura 30. Fotomicrografía teñida con HyE.

Figura 31. Algoritmo para el protocolo en la atención de úlceras orales con pacientes inmunocomprometidos.

I. INTRODUCCIÓN

La Artritis Reumatoide es un compromiso sistémico que se caracteriza principalmente por la inflamación de las articulaciones y en casos crónicos, la deformidad de estas, provocando dolor. Para el tratamiento de este padecimiento y sus síntomas es empleado un FARME que es el metotrexate.

Dentro de las reacciones secundarias del metotrexate se presentan condiciones ulcerativas en el tracto gastrointestinal y también en cavidad oral.

Las características principales de las úlceras orales por ingesta de MTX son: tiempo de evolución de más de 3 semanas, medidas de más de 1 centímetro (confundiéndose con algún tipo de estomatitis e inclusive condiciones neoplásicas) y dolor.

Por los casos (escasos) reportados, las úlceras generalmente remiten a la suspensión en la ingesta de MTX, aunque en el caso que se presenta en este escrito, la úlcera fue tratada con corticoide tópico, así como, la realización de una biopsia incisional, con lo cual fue remitiendo gradualmente.

Se presenta una breve revisión bibliográfica para reconocer las diferentes características y así poder describir cómo se identificó la úlcera como reacción secundaria a la ingesta de MTX en una paciente con artritis reumatoide.

II. ANTECEDENTES

En el año de 1979, Ollif y colaboradores reportan por primera vez que en saliva se presentan concentraciones de metotrexate (MTX) cuando este medicamento es utilizado en pacientes con trastornos autoinmunes, e inclusive cáncer, es por ello que se estudia la relación de las concentraciones de MTX en saliva y su relación con las condiciones ulcerativas en la cavidad oral, no encontrando relación con la gravedad, ya que aunque se tenga la misma concentración de metotrexate en distintos pacientes, estos pueden o no presentar lesiones, y si se presentan, los estadios pueden ser distintos. Se concluyó que, aunque se intentó tener un instrumento para evitar las lesiones por metotrexate, no es posible ya que se depende del organismo de cada uno de los pacientes.^{20,22,24}

III. MARCO TEÓRICO

3.1 MUCOSA BUCAL

Durante el desarrollo de los arcos faríngeos, la membrana bucofaríngea queda en medio y al fondo de la depresión, denominada estomodeo o “boca primitiva”, la cual está revestida externamente por el ectodermo e internamente por el endodermo. Del ectodermo en el estomodeo se originará el epitelio de la cavidad bucal de la “v” lingual hacia fuera, mientras que de ese punto hacia dentro se originará del endodermo de la faringe primitiva.⁴

La cavidad bucal está tapizada por la membrana mucosa de superficie húmeda, esta humedad es aportada por las glándulas salivales, la cual es necesaria para el mantenimiento de los tejidos. Está integrada por dos capas de tejidos estructural y morfológicamente diferentes: el epitelio o capa superficial (origen ectodérmico) y el corion o capa subyacente de tejido conectivo (origen ectomesenquimatoso), denominada también lámina propia; ambas capas se encuentran conectadas por la membrana basal.⁵

3.1.1 Fisiología de la mucosa bucal

La mucosa oral cumple con distintas funciones que van más allá del revestimiento aislante al exterior debido a que forma parte de un ecosistema complejo donde interactúan sustancias químicas, células y microorganismos, algunas de las funciones más relevantes son:⁵

- Movilidad

En el piso de boca, los carrillos y el paladar blando, se encuentran recubiertos de una mucosa delgada, permitiendo que cuando la lengua realiza un gran movimiento, esta se pueda desplazar libremente, a diferencia de la mucosa de los carrillos que favorece los movimientos de la mandíbula.⁵

- Sensibilidad

Esta capa de la mucosa aloja botones gustativos intraepiteliales, que son encargados de la recepción de estímulos gustativos; se localizan en el epitelio de las papilas linguales fungiformes, foliadas y caliciformes (dorso de la lengua) (figura 1).⁵

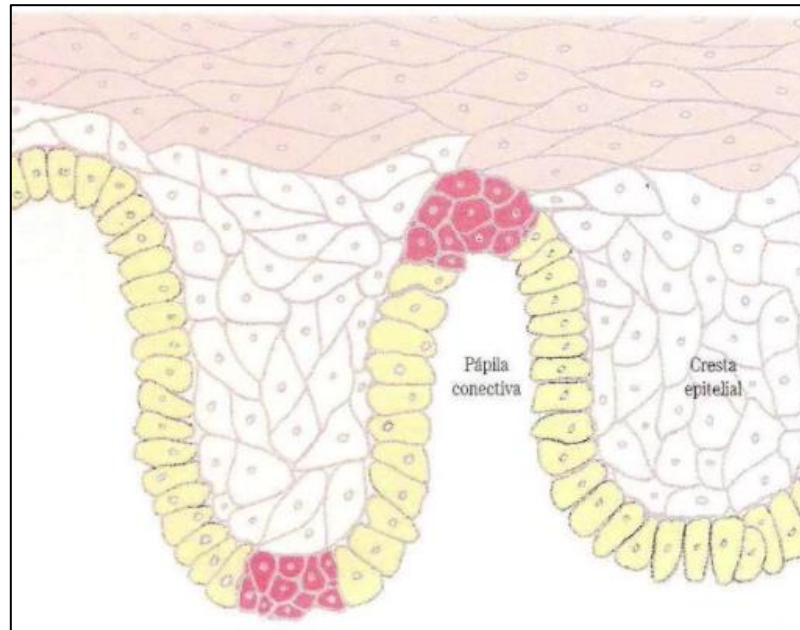


Figura 1 Botones gustativos intraepiteliales.

Fuente: Gómez de Ferraris, M., Campos Muñoz, A., Carda Batalla, M., Carranza, M. and Sánchez Quevedo, M. Histología, embriología e ingeniería tisular bucodental, 3rd ed. Buenos Aires; Madrid; Editorial Médica Panamericana, 2009.

- Protección

La protección está directamente relacionada con su topografía, es decir, que recubre a toda la cavidad oral actuando como una membrana semipermeable que impide el paso de algunos microorganismos, líquidos y otros agentes que puedan dañar al tejido. Dentro de los tejidos orales se encuentran las defensinas, las cuales son definidas como péptidos catiónicos compuestos por 24 a 42 residuos de aminoácidos. El presente en

tejidos orales es hBD1, hBD2 y hBD3. Las últimas dos de éstas son inducibles en respuestas a bacterias y virus.¹¹

- Absorción

La capacidad de la mucosa de filtrar ciertos cuerpos hace de ella una buena vía de absorción como lo es la mucosa de la porción ventral de la lengua, que constituye una vía sublingual para la acumulación de medicamentos por el sistema venoso que está en submucosa.⁵

3.1.2 Histología

La mucosa oral está integrada por 2 elementos tisulares básicos, que desde el punto de vista embriológico son distintos (figura 2).⁵

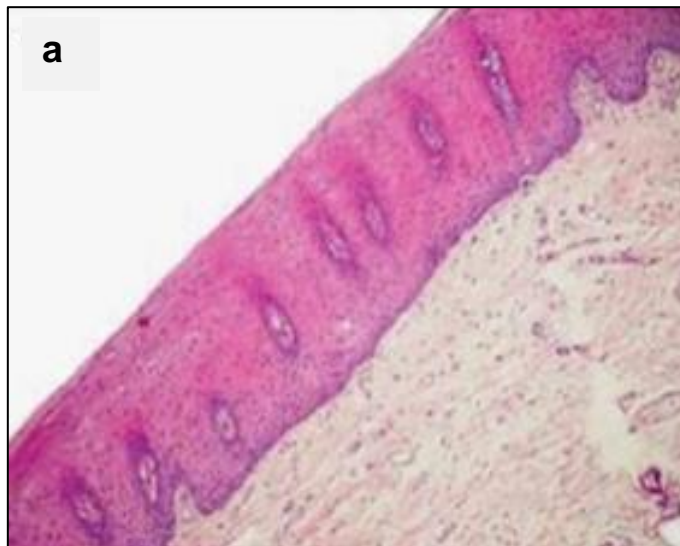


Figura 2 Fotomicrografía de la mucosa oral en salud.

Fuente: Gómez de Ferraris, M., Campos Muñoz, A., Carda Batalla, M., Carranza, M. and Sánchez Quevedo, M. Histología, embriología e ingeniería tisular bucodental, 3rd ed. Buenos Aires; Madrid; Editorial Médica Panamericana, 2009.

- Tejido epitelial, cuyo origen en la membrana bucofaríngea (ectodermo).
- Tejido conjuntivo o lámina propia de origen ectomesenquimal (cresta neural).

El epitelio de la mucosa oral sufre un recambio de 9 a 14 días aproximadamente y esto se debe a la labilidad de las células, así como a el efecto de estímulos y condiciones de la cavidad bucal; este epitelio presenta nichos de proliferación conocidos como unidades de proliferación epitelial que favorece la continua renovación del epitelio, estas unidades se localizan en el estrato basal y por lo regular están asociadas a los bordes de los clavos epiteliales así como en donde se forma el corion del tejido conjuntivo.⁵

El tejido conjuntivo de la mucosa oral se encuentra asociado a las estructuras que conforman el aparato masticatorio, en otras palabras, la lámina propia de la encía está asociada inmediatamente al periostio, mientras que en la lengua y los carrillos están asociados al músculo y fascias; cabe mencionar que el estroma que sostiene y nutre al epitelio oral presenta una cantidad variable de vasos capilares y terminaciones nerviosas libres dependiendo de la topografía, así como estructuras glandulares, tejido adiposo y linfoide que intervienen en las diferentes funciones de la mucosa bucal.⁵

La estructura morfológica de la mucosa varía por la adaptación funcional a la influencia mecánica que actúa sobre ellas en las diferentes regiones de la cavidad bucal. Se puede dividir a la mucosa bucal en tres tipos principales:⁵

- Mucosa de revestimiento

Cumple con una función de protección, su epitelio es de tipo no queratinizado, con un corion laxo o semilaxo y presenta una submucosa bien definida, es un tejido distensible y se adapta a la contracción y relajación de las mejillas, labios y lenguas durante los movimientos de la masticación; se encontrará en la cara interna del labio, paladar blando, cara ventral de la lengua, mejillas y piso de boca. Las fibras de colágena no están organizadas en haces densos y además presenta fibras elásticas permitiendo que la mucosa se estire y después de la distensión hace permite

que vuelva al estado de reposo. En la región de submucosa se encuentran las glándulas salivales menores, tejido adiposo o fibras musculares estriadas.⁵

Esta mucosa se encuentra en: carrillos y parte interna de labios, paladar blando, vientre de la lengua y el piso de boca.

- Mucosa masticatoria

Este tipo de mucosa está sometida a las fuerzas intensas de fricción y presión originadas por el impacto masticatorio, suele estar fijada al hueso y no experimenta estiramiento; la encontramos en encía y paladar duro, este epitelio es queratinizado o paraqueratinizado, con crestas epiteliales y corion semidenso o denso, no está presente de manera general, sólo en la región del paladar duro se encontrará tejido adiposo y glandular.⁵

- Mucosa especializada

Se le llama así porque contiene botones gustativos intraepiteliales, cumpliendo con una función sensitiva para los estímulos gustativos, se localizan en el epitelio de las papilas linguales, fungiformes, foliadas y caliciformes, su ubicación es en la cara dorsal de la lengua.⁵

3.2 ÚLCERAS EN LA CAVIDAD ORAL

3.2.1 Definición

Se define como un efecto local o excavación en la superficie de un órgano o tejido, producida por una descamación del tejido necrótico inflamatorio. Ésta es producida por una pérdida de la cubierta epitelial; puede o no generar dolor y su tamaño es variable. Se dice que este término es correctamente utilizado cuando se observa que la lesión penetra el epitelio y se extiende hacia el tejido conjuntivo.³

Se caracterizan clínicamente por presentar un borde eritematoso, con un centro de tono amarillo por un exudado fibrinoide poco espeso que cubre a la lesión y pueden manifestarse de manera aguda, crónica o recurrente.³

Figura 3



Figura 3 Úlcera en borde lateral de lengua.

Fuente: Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Oral and maxillofacial pathology. 4ª ed. USA. Editorial Saunders Elsevier; 2016.

Las úlceras presentan contaminación por bacterias de la flora oral en la superficie, pero es raro que se infecte el tejido subyacente. El recambio del epitelio oral permite la cicatrización rápida de las úlceras no complicadas.²

3.2.2 Etiología

Las úlceras pueden formarse por varias causas, la más frecuente es secundaria a una laceración o trauma. Está documentado que las úlceras también pueden formarse como manifestación oral de algunas enfermedades o trastornos de origen infeccioso, autoinmune, neoplásico e inclusive por el uso prolongado de algunos medicamentos como parte del tratamiento de otras enfermedades crónicas. La mayor parte de las úlceras orales resuelven en unos días o dos semanas en función del tamaño y localización, aunque factores locales como persistencia del agente causal, higiene deficiente y trauma pueden retrasar la solución de éstas.¹ Figura 4

Las úlceras orales son recidivantes cuando un estímulo se presenta de manera constante, así mismo, cuando existe una base inmunológica e inclusive por estrés.^{1, 2}

Para el correcto diagnóstico y manejo de las úlceras orales, es necesario determinar con precisión su etiología con ayuda del interrogatorio, exploración física detallada y la determinación de la causa.^{1, 2}

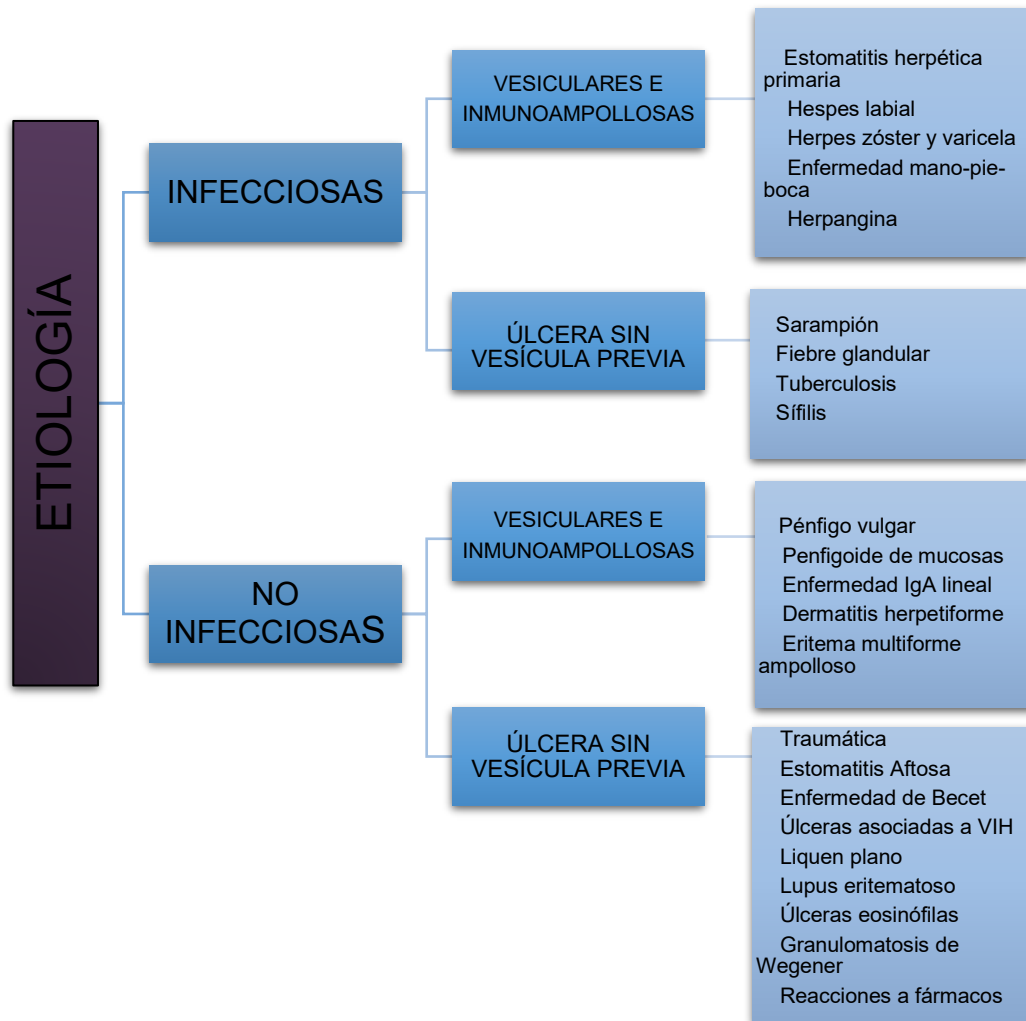


Figura 4 Causas importantes de úlceras orales.

Fuente: Cawson RA, Odell EW, Fundamentos de Medicina y Patología.
Ed. Churchill Livingston. 9a ed. 2017.

3.2.3 Clasificación de las úlceras

En la clínica de Patología y Medicina Bucal de la División de Estudios de Posgrado e Investigación UNAM, se utiliza la clasificación MIND o MINDI la cual agrupa a las diferentes manifestaciones de úlceras en cavidad oral en metabólicas, inflamatorias, neoplásicas, del desarrollo e idiopáticas (tabla 1).¹²

Tabla 1 Clasificación de etiología de las úlceras orales MINDI.

Fuente: Carpenter WM, Jacobsen PL, Eversole LR. Two approaches to the diagnosis of lesions of the oral mucosa. CDA Journal. 1992; 27:619-624.

CATEGORÍAS	SUBCATEGORÍAS		EJEMPLOS ESPECÍFICOS
Metabólicas	Hormonales	Genéticos	Pseudohipoparatiroidismo
		Adquiridos	Hiperparatiroidismo
	Nutricionales	Genéticos	Hipofosfatasa
		Adquiridos	Osteomalasia
Inflamatorias	Trauma	Físico	Fractura
		Químicos	Osteonecrosis inducida por bifosfonatos Osteoradionecrosis
		Radiación	Granuloma de células gigantes Osteítis focal / Osteomielitis Artritis Reumatoide
	Reactivo		
	Infección	Bacterianos	
	Inmunológico		
Neoplásicas	Benignas	Odontogénico	Ameloblastoma/odontoma
		No odontogénico	Fibroma osificante Osteoblastoma
	Malignas	Carcinoma	Células intraóseas escamosas
		Sarcoma	Osteosarcoma
Del desarrollo	Genético		Querubismo Quiste dentígero
	Adquirido		Quiste de conducto nasopalatino
Idiopáticas			Cavidad ósea idiopática (Quiste óseo traumático) Displasia fibrosa Osteoesclerosis focal

3.3 ÚLCERAS ORALES DE ETIOLOGÍA INFECCIOSA

Este tipo de úlceras se presentan como parte del cuadro de múltiples enfermedades causadas por microorganismos (MO), como lo es en la piel y

el resto de las mucosas del organismo, la cavidad oral es un sitio de predilección para la formación de úlceras causadas por virus, hongos y bacterias. La mucosa bucal a pesar de estar en un ambiente complejo tiene eficientes mecanismos homeostáticos, sin embargo, cuando esta regulación se pierde, los MO tienden a favorecer múltiples complicaciones, y dentro de estas, la aparición de úlceras.

3.3.1 Bacterianas

3.3.1.1 Úlceras asociadas a sífilis

La sífilis es una enfermedad bacteriana producida por la espiroqueta *Treponema pallidum*; la detección oportuna de este tipo de lesiones es complicada ya que las manifestaciones sistémicas y locales de la enfermedad pueden imitar a otras enfermedades infecciosas o inflamatorias. La transmisión se produce principalmente a través de las relaciones sexuales no protegidas. Tiene tres estadios: sífilis primaria, secundaria y terciaria.²

La sífilis primaria se sospecha por la presencia de chancro oral que aparece de 2 a 8 semanas después de la infección localizándose con mayor frecuencia en el labio y la punta de la lengua; inicialmente se presenta como un nódulo firme de aproximadamente 1 cm de diámetro; la superficie se rompe en unos días y da lugar a una úlcera redondeada de márgenes indurados sobreelevados. Los chancros suelen ser solitarios y la presencia de múltiples lesiones periféricas puede sugerir inmunodepresión.² Las manifestaciones de la sífilis secundaria aparecen entre 1 a 4 meses después de la infección, y suelen ser úlceras cubiertas por una membrana grisácea con morfología irregularmente lineal.² La sífilis terciaria aparece hasta en un tercio de los pacientes no tratados por varios años; La lesión es el goma, que suele afectar al paladar, la lengua y las amígdalas, esta lesión presenta

como una úlcera crónica con necrosis central y deja una úlcera profunda indolente e indolora la cual es redondeada y presenta márgenes blandos y excavados. Cuando sucede la cicatrización, puede dejar secuelas en el paladar blando o la lengua e incluso llega a perforar el paladar duro.² Figura 5



Figura 5 Lesiones por sífilis. a) Sífilis primaria. b) Sífilis secundaria. c) Sífilis terciaria.

Fuente: Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Oral and maxillofacial pathology.

4ª ed. USA. Editorial Saunders Elsevier; 2016.

3.3.1.2 Úlceras orales asociadas a tuberculosis

La tuberculosis se conoce como una enfermedad infecciosa granulomatosa que regularmente afecta los pulmones, pero también tiene repercusiones orales como úlceras ya que el bacilo de la tuberculosis se puede diseminar por vía sanguínea y otras partes del cuerpo.¹ Es causada por varias cepas de micobacterias, generalmente *Mycobacterium tuberculosis*; las lesiones en cavidad oral representan el 0,1-5% de todas las infecciones por tuberculosis, sin embargo, se caracterizan por ser de larga duración, indoloras y es necesario hacer correlación clínica con la biopsia y estudios de laboratorio en búsqueda del MO (figura 6).¹

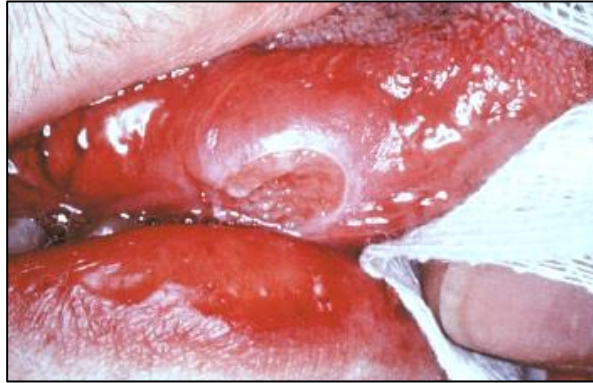


Figura 6 Úlcera por tuberculosis.

Fuente: Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Oral and maxillofacial pathology. 4ª ed. USA. Editorial Saunders Elsevier; 2016.

3.3.1.3 Úlceras por herpangina

Los principales síntomas sistémicos de la entidad son: agudo dolor de garganta, disfagia, fiebre, tos, rinorrea, anorexia, vómitos, diarrea, mialgia y dolores de cabeza. Las lesiones se presentan como máculas rojas, que forman vesículas frágiles las cuales rápidamente se ulceran, en promedio miden de 2 a 4 mm de diámetro. Resuelven generalmente de 7 a 10 días (figura 7).¹



Figura 7 Úlceras por coxsackievirus (herpangina).

Fuente: Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Oral and maxillofacial pathology. 4ª ed. USA. Editorial Saunders Elsevier; 2016.

3.3.2 Virales

3.3.2.1 Úlceras causadas por virus del herpes humano tipo I y II

La Gingivoestomatitis herpética primaria representa la manifestación clínica más común de la infección primaria del virus del herpes simple (HSV) el cual representa el 25 a 30% de los casos afectados. Aproximadamente el 90% de los casos son causados por VHS-1, aunque también se ha detectado infección del VHS-2; la mayoría de las infecciones primarias por HVS son asintomáticas.² Figura 8

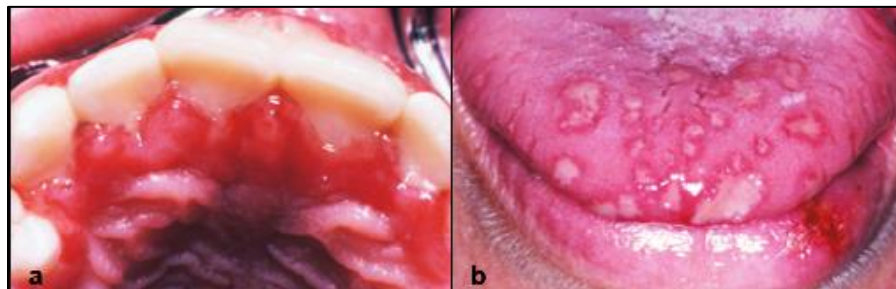


Figura 8 Lesiones por gingivoestomatitis herpética. a) Lesiones ulceradas en paladar. b) Lesiones ulceradas en lengua.

Fuente: Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Oral and maxillofacial pathology. 4ª ed. USA. Editorial Saunders Elsevier; 2016.

Generalmente el HVS-1 tiene una vía de infección a través de la interrupción de la integridad de piel y mucosas, tiene un periodo de incubación de 1 a 26 días, aparecen signos y síntomas que incluyen fiebre, escalofríos, náuseas, anorexia, irritabilidad, malestar y cefalea. La mucosa afectada desarrolla numerosas vesículas de “cabeza de alfiler” que se descomponen rápidamente para producir lesiones pequeñas y rojas, estas lesiones se agrandan ligeramente y desarrollan ulceraciones centrales cubiertas por membranas color amarillo-gris; pueden afectar mucosa bucal, lengua, faringe posterior y cualquier mucosa gingival y palatina. Las lesiones leves sanan de 5 a 7 días sin formación de cicatriz, en casos más severos tarda de 2 a 3 semanas.²

3.3.2.2 Úlceras asociadas al virus de herpes varicela zoster

Después de la primoinfección por VZV, el virus establece su latencia en los ganglios de la raíz dorsal. Clínicamente la infección por virus herpes zoster es muy patognomónica debido a que presenta ataque del estado general y sigue a los dermatomas siendo afectados solo una parte del cuerpo distal a la línea media. Las fases del herpes zoster se pueden agrupar en tres: precursora, aguda y crónica. Esta reacción inflamatoria de la fase aguda da las sensaciones de ardor, hormigueo, picazón, fiebre, malestar y cefalalgia.²

La fase aguda se caracteriza por la aparición de vesículas cutáneas o mucosas que tienden a seguir el trayecto del nervio afectado, teniendo como límite la línea media; posterior a 3 o 4 días las vesículas se convierten en pústulas, teniendo un desarrollo de 7 a 10 días. Este lapso es el de mayor infectividad, más bajo que el contagio de las lesiones por varicela. En el caso de las lesiones en mucosa oral, pueden estar presentes en cualquier tipo de mucosa bucal. Las lesiones frecuentemente se extienden hasta la línea media y afecta la piel del cuadrante que se ve afectado. Las lesiones tienen una medida de entre 1 a 4 mm (figura 9).¹



Figura 9 Lesiones intraorales ulcerosas por varicela zoster.

Fuente: Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Oral and maxillofacial pathology. 4ª ed. USA. Editorial Saunders Elsevier: 2016.

3.3.2.3 Úlceras mucocutáneas asociadas al virus Epstein Barr

La Mononucleosis infecciosa es la enfermedad más característica provocada por este virus, su infección es a través de la saliva, sus características clínicas son distintivas: en niños se encuentran adenopatías generalizadas, crecimiento de ganglios cervicales, irritación de garganta y fiebre y en adolescentes: adenopatías, malestar vago con fiebre y fatigas; intraoralmente se observa irritación de garganta interna, petequias palatinas, agrandamiento de amígdalas palatinas con exudado y edema faríngeo.²

Figura 10



Figura 10 Petequias en paladar blando por mononucleosis infecciosa.

Fuente: Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Oral and maxillofacial pathology. 4ª ed. USA. Editorial Saunders Elsevier; 2016.

3.3.2.4 Úlceras asociadas a citomegalovirus

El citomegalovirus o virus del herpes tipo 5 produce una enfermedad aguda primaria y puede quedar latente ocasionando una lesión recidivante. Casi todas las lesiones son asintomáticas; generalmente en los pacientes puede parecer una mononucleosis infecciosa, con tumefacción dolorosa e infección de las glándulas salivales. El tratamiento para las lesiones por citomegalovirus por lo regular será dado mediante aciclovir: ganciclovir o fármacos relacionados.²

3.3.3 Fúngicas

Varias infecciones fúngicas que causan lesiones orales incluyen agentes como *Aspergillus fumigatus flavus* o *Aspergillus flavus*, *Blastomyces dermatidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis* y *Paracoccidioides brasiliensis*. Frecuentemente dañan el dorso de la lengua y el paladar.⁷

3.3.3.1 Úlceras por candidiasis

La más común de las micosis es la candidosis, que puede desarrollarse por varias especies de *Candida spp.* que son comensales normales en la cavidad oral de más de un tercio de la población, con mayor incidencia en adultos mayores que son portadores de prótesis completas. Las especies de *Candida* son dimorfas. El estado del portador se asocia a la forma de la levadura (blastospora), y la forma invasiva de hifa, será la que produce enfermedad.⁷ Figura 11



Figura 11 Candidosis pseudomembranosa en paladar duro.

Fuente: Departamento de Patología y Medicina Bucal, de División de Estudios de Posgrado e Investigación, de la Facultad de Odontología, UNAM.

3.3.3.2 Úlceras por zigomicosis

La mucormicosis o zigomicosis es una infección micótica aguda e invasiva, se observan estas infecciones en pacientes con cetoacidosis diabética,

leucemias, linfomas con neutropenia severa y prolongada y pacientes con inmunodeficiencias. Las características orales comunes se presentan como una zona eritematosa que evoluciona a una úlcera necrótica (en paladar), puede expandirse progresivamente.¹⁶ Figura 12



Figura 12 Lesión ulcerosa en paladar por mucormicosis rinosinoorbital.

Fuente: Tiraboschi I, Bravo M, Fernández N, Stecher D, Melero M, Lasala M. Mucormicosis. Una micosis emergente. Medicina (Buenos Aires) 2012; 72: 23-27.

3.3.3.3 Úlceras por aspergilosis

La infección cutánea por el género *Aspergillus* es poco frecuente, se puede dividir según su patogenia en: aspergilosis cutánea primaria (heridas o traumas), aspergilosis cutánea secundaria por diseminación hematógica o por contigüidad. Se puede observar intraoralmente como una placa infiltrada con área necrótica que en ocasiones puede perforar el paladar (figura 13).¹⁸



Figura 13 Lesión intraoral ulcerosa por aspergilosis. Donde se observa placa infiltrada en paladar con área ulceronecrotica por Aspergilosis. Fuente: Aldama A, Acosta, Rivelli, Insaurralde, Celas L. Aspergilosis diseminada con importante afectación cutánea. An. Fac. Cienc. Méd. (Asunción) / Vol. 49 - N° 2, 2016.

3.3.3.4 Úlceras por blastomicosis

Las lesiones orales se caracterizan por presentarse como úlceras superficiales eritematosas, micro granulomatosas que sangran con facilidad y que presentan un exudado blanco amarillento. Se encuentran principalmente en encías y cuando son pequeñas no producen sintomatología, aunque si el compromiso es más extenso, puede presentarse dolor y sangrado. Dependiendo de la extensión y duración de las lesiones gingivales se puede producir destrucción del hueso alveolar produciendo una severa movilidad dental (confundiéndose con EPA).¹⁴

Figura 14



Figura 14 Úlceras irregulares en lengua por blastomicosis.

Fuente: Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Oral and maxillofacial pathology. 4ª ed. USA. Editorial Saunders Elsevier: 2016.

3.3.3.5 Úlceras por histoplasmosis

Es causada por el hongo *Histoplasma capsulatum*; su diseminación sistémica se presenta como fiebre, pérdida de peso, esplenomegalia; oralmente se manifiesta como lesiones ulceromicrogranulomatosas persistentes simples o múltiples, dolorosas que pueden presentarse de forma aislada o comprometer varias zonas de la cavidad oral. La resolución de las úlceras orales se acompañará con fibrosis con lo cual tendrá el paciente dificultad para alimentarse y realizar movimientos funcionales como deglución y fonación.¹⁴ Figura 15



Figura 15 Úlcera crónica por histoplasmosis.

Fuente: Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Oral and maxillofacial pathology. 4ª ed. USA. Editorial Saunders Elsevier: 2016.

3.4 ÚLCERAS ORALES DE ETIOLOGÍA AUTOINMUNE

3.4.1 Estomatitis aftosa recurrente

Estas úlceras comienzan su aparición en la infancia, con recidivas frecuentes durante los primeros años de la edad adulta y desaparecen gradualmente. Existen tres presentaciones de la EAR: menor, mayor y herpetiforme.²

La EAR menor se caracteriza por la aparición de una o varias úlceras dolorosas poco profundas, redondeadas de 3 a 7 mm con un margen eritematoso y suelo amarillento; se encuentran en mucosa no queratinizada, labial y vestibular, dorso y bordes laterales de la lengua. Persisten de 7 a 10 días y resuelven sin cicatriz.² Figura 16



Figura 16 Lesiones orales por EAR menor. a) EAR Menor en punta de la lengua. b) EAR Menor como lesión ulcerada única en carrillo. c) EAR Menor en punta de la lengua, lesiones múltiples ulcerosas. D) EAR Menor en mucosa labial inferior.

Fuente: Departamento de Patología y Medicina Bucal, de División de Estudios de Posgrado e Investigación, de la Facultad de Odontología, UNAM.

La EAR mayor cursa con úlceras solitarias grandes que miden varios centímetros de diámetro, pueden confundirse con úlceras malignas,

persisten durante muchas semanas, afectan paladar blando, pilares amigdalinos, mucosa vestibular y bordes laterales linguales.² Figura 17

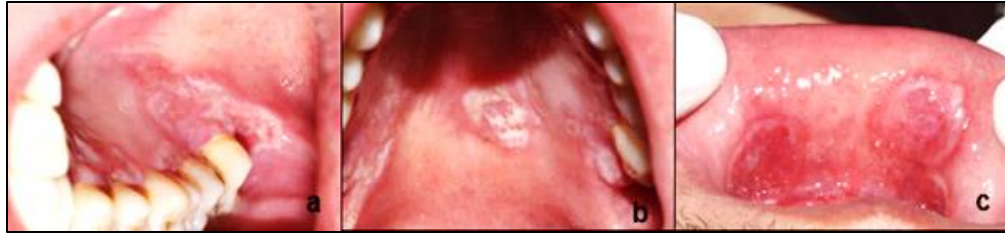


Figura 17 Lesiones orales por EAR mayor. a) EAR Mayor en zona retromolar palatina. b) EAR en paladar. c) EAR Mayor en mucosa labial inferior.

Fuente: Departamento de Patología y Medicina Bucal, de División de Estudios de Posgrado e Investigación, de la Facultad de Odontología, UNAM.

La EAH cursa con brotes de úlceras diminutas múltiples que miden de 1 a 2 mm de diámetro, suelen afectar piso de boca y dorso de la lengua; la base es eritematosa (como las que causa el virus herpes) pero no es infección vírica la causa.²

3.4.2 Eritema multiforme

El EM es una reacción de hipersensibilidad aguda mucocutánea que se caracteriza por erupciones en la piel, y lesiones en la mucosa oral, aunque ocasionalmente también se presenta solamente como lesiones en boca. Se clasifica con base del grado de implicación de la mucosa, su naturaleza y la distribución de las lesiones en la piel.¹⁰ Figura 18

El EM menor, no afecta a más de una mucosa, es la lesión de EM más común y se caracteriza por su simetría en lesiones forma Diana en las extremidades.¹⁰

El EM mayor, es una forma más grave de la entidad, implica a dos o más mucosas y la presencia en piel es más variable.¹⁰



Figura 18 Lesiones por Eritema Multiforme. a) Úlceras en mucosa labial inferior. b) Úlceras en mucosa yugal.

Fuente: Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Oral and maxillofacial pathology. 4ª ed. USA. Editorial Saunders Elsevier; 2016.

3.4.3 Liquen plano y reacciones liquenoides

El liquen plano se define como una enfermedad inflamatoria crónica de probable causa inmunológica, LP oral es más frecuente que la forma cutánea, el cuál presenta dos formas frecuentes: LP erosivo atrófico y LP erosivo. El LP erosivo se presenta con áreas ulceradas rodeadas de estrías de queratosis que pueden ser migratorias y dolorosas.¹³ Figura 19

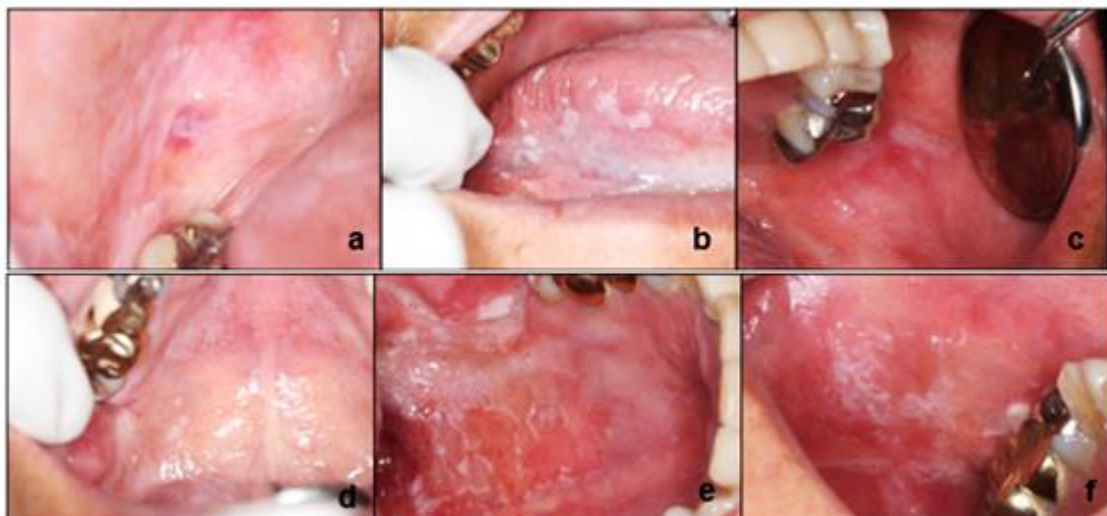


Figura 19 Lesiones por reacción liquenoide en mucosa oral. a) Úlcera en lesión liquenoide en carrillo. b) Úlcera con reacción liquenoide en borde lateral de la lengua. c) Lesión liquenoide en carrillo. d) Lesión liquenoide en paladar. e) Úlcera con reacción liquenoide en paladar blando. f) Reacción liquenoide en carrillo.

Fuente: Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Oral and maxillofacial pathology. 4ª ed. USA. Editorial Saunders Elsevier; 2016.

Este término es aplicado a lesiones que tienen una apariencia semejante al liquen plano, pero son causadas por un estímulo conocido (se conoce durante la anamnesis), generalmente un fármaco, o en el caso de la odontología, secundaria a un material de restauración que en mayor frecuencia son aleaciones metálicas.²

3.5 ÚLCERAS DE ETIOLOGÍA TRAUMÁTICA

3.5.1 Úlceras por químicos

Son úlceras producidas por contacto directo en las mucosas con ácidos y bases fuertes. Se han relacionado con ácido acetilsalicílico, suplementos de potasio, bifosfonatos y algunos productos para el cuidado de la salud oral prolongada a dichas sustancias y en casos aislados por aplicación tópica de cocaína (figura 20).^{1, 2}



Figura 20 Úlcera por contacto con formocresol.

Fuente: Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Oral and maxillofacial pathology. 4ª ed. USA. Editorial Saunders Elsevier; 2016.

3.5.2 Úlceras por temperatura o electricidad

Las quemaduras por electricidad son raramente reportadas, pero hay evidencia de reportes clínicos en niños después de morder cables eléctricos o tapones. También puede producir úlceras por contacto directo con alimentos a temperatura extrema (figura 21).^{1,2}



Figura 21 Lesión ulcerosa por temperatura.

Fuente: Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Oral and maxillofacial pathology. 4ª ed. USA. Editorial Saunders Elsevier: 2016.

3.5.3 Úlceras por trauma físico



Figura 22 Úlceras traumáticas en cavidad oral. a) Causada por prótesis desajustada. b) Causada por prótesis desajustada. c) Causada por roce constante de objetos al morder. d) Causada por prótesis desajustada. Fuente: Departamento de Patología y Medicina Bucal, de División de Estudios de Posgrado e Investigación, de la Facultad de Odontología, UNAM.

Pueden desarrollarse en cualquier momento, consciente o inconscientemente ya que pueden ser producidas por una mala técnica durante el cepillado dental, después de la colocación local de anestésico (al no tener sensibilidad se aprovecha para morder conscientemente la zona

anestesiada); también se presentan durante los tratamientos dentales no ajustados, entre otros. Las lesiones clínicas se caracterizan por un centro blanco con forma de hendidura, con un contorno eritematoso y una membrana amarillenta y fibrinopurulenta.¹ Su localización se limita al sitio del factor causal, no son contagiosas y suelen ser dolorosas; no tiene predilección por género y edad.² Figura 22

3.6 MANIFESTACIONES ULCERATIVAS DE NEOPLASIAS MALIGNAS Y ENFERMEDADES SISTÉMICAS

3.6.1 Carcinoma oral de células escamosas (COCE)

Es una neoplasia maligna de origen epitelial más frecuente de la cavidad oral, su etiología es genética aunada a una gran cantidad de factores locales y sistémicos, siendo los más importantes el consumo de tabaco y alcohol. Puede encontrarse en cualquier parte de la cavidad oral, siendo más frecuente en bordes laterales y superficie ventral de la lengua, piso de boca y mucosa yugal. Los cánceres insipientes aparecen como placas blanquecinas o rojizas, también como úlceras epiteliales indoloras. Los carcinomas tardíos se presentan como úlceras con bordes prominentes elevados e induración que son dolorosas. Su aparición se da con frecuencia en los bordes laterales de la lengua y el reborde gingival, así como también el suelo de boca.^{2,15} Figura 23



Figura 23 Lesión ulcerosa por COCE.

Fuente: Departamento de Patología y Medicina Bucal, de División de Estudios de Posgrado e Investigación, de la Facultad de Odontología, UNAM.

3.6.2 Lesiones por leucemia

La leucemia es una enfermedad hematológica que se manifiesta por una proliferación neoplásica de leucocitos maduros o no, que se desplazan en la médula ósea a los elementos celulares normales. Se clasifica en aguda y crónica según el curso clínico y el tipo celular predominante. Las úlceras suelen ser grandes, de bordes regulares, malolientes y con frecuencia rodeadas por una mucosa pálida, suelen ser dolorosas y cubiertas por una pseudomembrana grisácea, regularmente de fácil sangrado.¹³

3.7 USO DE METOTREXATE EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

3.7.1 Generalidades de artritis reumatoide

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria, crónica, autoinmune y sistémica de etiología desconocida; su principal órgano blanco es la membrana sinovial; se caracteriza por inflamación poliarticular y simétrica de pequeñas y grandes articulaciones, con posible compromiso sistémico en cualquier momento de su evolución. Afecta del 0.2% al 2% de la población mundial, principalmente al grupo etario con mayor capacidad laboral o productiva dentro de la sociedad, la edad de inicio es a los 40 años. Tiene una mayor predisposición en las mujeres con una relación de 3:1.⁸

3.7.2 Farmacocinética y farmacodinamia de metotrexate

El metotrexate es un antimetabolito análogo del ácido fólico con propiedades citotóxicas que se encuentra dentro de los medicamentos antineoplásicos/antiartríticos. Está indicado en el tratamiento de leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda, linfomas no Hodgkin, coriocarcinoma y osteosarcoma, tratamiento de carcinomas de diversos tejidos y es útil en el tratamiento de la AR, que, aunque no se conoce su mecanismo de acción ante esta entidad, se le relaciona con sus propiedades inmunosupresoras. Su efecto antiinflamatorio y su acción sobre la sensibilidad de las articulaciones se observa durante las primeras tres a seis semanas.

La concentración plasmática mínima para su efecto terapéutico es de 0.4 µg/ml. Su distribución es particularmente en el espacio extracelular, pero atraviesa las membranas celulares; cruza la barrera hematoencefálica (depende de las dosis). Su unión a células plasmáticas es de 50%. Se metaboliza alrededor de 6% de la dosis intravenosa y 35% de la dosis oral. Del 50 a 90% se excreta por orina y un 9% heces. Una pequeña cantidad de

metotrexate y sus metabolitos parece unida a diversos tejidos durante semanas o meses. Su vida media terminal varía de 3 a 15 horas.¹⁷

Dentro de las reacciones adversas que presenta, se resaltan: estomatitis ulcerativa y gingivitis.¹⁷

3.7.3 Uso y efectos adversos del uso de metotrexate en pacientes con artritis reumatoide

El metotrexate (MTX) es un fármaco de elección en el tratamiento de AR y debe ser empleado en pacientes con riesgo de desarrollar enfermedad persistente. Induce mayor eficacia sostenida en el tiempo, presenta mayor adherencia a largo plazo, reduce la mortalidad, posee toxicidad aceptable, es de bajo costo y fácil dosificación.⁸

La dosis de inicio de MTX varía de 7.5 mg – 15 mg semanal. La tendencia actual es emplear dosis mayores de inicio (15 mg./semana).

En ocasiones se hace una combinación con sulfasalazina (SSZ) la cual es de 500 mg al día, incrementando 500 mg cada semana hasta alcanzar los 2 gramos al día y sólo en caso de que llegue a persistir se puede llegar a una dosis máxima de 3000 mg al día.

3.7.4 Protocolo de atención para pacientes con artritis reumatoide

Los primeros síntomas para sospechar de la entidad deben de tener una evolución al menos de 6 semanas y menos de 12 meses, que incluya 3 o más articulaciones inflamadas, artritis en manos, rigidez articular matutina de 30 minutos o más, dolor a la compresión de articulaciones metacarpofalángicas y metatarsofalángicas, con afectación sistémica. Es importante que se remita con el reumatólogo dentro de las seis semanas de inicio de los síntomas.⁸

La evaluación de un paciente con artritis reumatoide debe incluir: historia clínica con la cual se investigará los antecedentes familiares y personales de la enfermedad reumática, comórbidos y los tratamientos previos, una exploración física completa, estudios de gabinete como: transaminasas, perfil de lípidos y examen general de orina. La historia clínica da los elementos necesarios para un diagnóstico acertado de AR o para comparar los signos y síntomas con los diagnósticos diferenciales que esta entidad tiene, en los que se incluye: lupus eritematoso sistémico, síndrome de sjögren, síndrome de sobreposición, entre otros.⁸

Dentro del tratamiento no farmacológico se incluyen: terapias ocupacionales, programas de ejercicios específicos para cada paciente en los que dependen factores como la edad, las articulaciones afectadas y las actividades diarias del paciente.⁸

En el tratamiento farmacológico están indicados AINE para el control de la inflamación y el dolor en la AR y son superiores a los analgésicos como el paracetamol, siempre y cuando ya se haya evaluado el riesgo a nivel gastrointestinal, renal y cardiovascular.⁸

El tratamiento temprano del paciente con AR incrementa la posibilidad de controlar el proceso inflamatorio y reducir el daño estructural. Los FARME reducen los signos y síntomas de la AR, mejorando la función física y los marcadores de laboratorio de actividad de la enfermedad, así como también reducen la progresión radiográfica. Dentro de los FARME para AR se encuentran: cloroquina, leflunomida, metotrexate, ciclosporina A, penicilamina y sulfasalazina. El uso sostenido de esta terapia es importante ya que se puede presentar recaída de signos y síntomas al suspenderlos, así como también es importante el iniciar al tratamiento con ellos lo más pronto posible una vez diagnosticada la AR.⁸

IV. MÉTODO

4.1 OBJETIVO

Presentar el caso de un paciente con una úlcera oral secundaria al uso crónico con dosis bajas de Metotrexate en el control de AR, informando las características clínicas e inmunohistoquímicas.

4.2 PRESENTACIÓN DEL CASO

Se presenta a la clínica de Medicina y Patología Bucal del DEPeI UNAM paciente de sexo femenino de 62 años, diagnosticada con artritis reumatoide desde hace 34 años la cual se encuentra bajo tratamiento médico; toma metotrexate 2 mg cada 3° día, prednisona 6 mg $\frac{1}{4}$ al día y $\frac{1}{2}$ al día, gabapentina 1 tableta en la mañana y otra en la noche, tradol y anepsiqne.

4.2.1 Hallazgos clínicos extraorales

A la exploración extraoral, la paciente presenta deformidad en articulaciones de las manos (figura 24).



Figura 24. Hallazgos clínicos extraorales. a) Presencia de asimetría facial en el tercio inferior del rostro. b) Deformidad de articulaciones en ambas manos por AR.

Fuente: Departamento de Patología y Medicina Bucal, de División de Estudios de Posgrado e Investigación, de la Facultad de Odontología, UNAM.

4.2.2 Hallazgos clínicos intraorales

En la exploración intraoral se observa una úlcera en la mucosa que la paciente refiere tener aproximadamente tres semanas de evolución. Se

utiliza el instrumento de la Clínica de Medicina y Patología Bucal de DEPEI para el manejo e interrogatorio de los pacientes con presencia de úlceras orales (ANEXO); la cual se basa en los lineamientos de la guía de práctica clínica de los estados unidos mexicanos valorando los signos y síntomas, la localización de las lesiones, características como: tamaño, número, aspecto, profundidad, cicatrices; la evolución de las mismas y factores desencadenantes.

Durante la interrogación, la paciente refiere tener dos hermanos que presentan también AR. A la exploración de la úlcera se observa una lesión de medidas: 2 cm por 2.5 cm por 0.7 cm en mucosa del labio inferior (figura 25, 26 y 27).^{F.D.}



Figura 25 Hallazgos clínicos intraorales.



Figura 26 Hallazgos clínicos intraorales



Figura 27 Hallazgos clínicos intraorales.

Como parte del protocolo para la atención a los pacientes en la clínica, después del interrogatorio y la exploración clínica, se toman como diagnósticos diferenciales clínicos: úlcera granulomatosa con eosinofilia estromal, carcinoma oral de células escamosas o úlcera crónica asociada a infección viral. Se realiza la biopsia incisional de la lesión para su posterior evaluación microscópica (figura 28).



Figura 28 Fotografías de la toma de biopsia incisional. a) Infiltración de anestésico para manipulación de tejidos. b) Realización de biopsia incisional. c) Sutura de la zona.

4.2.3 Hallazgos macroscópicos

Producto de la biopsia incisional de la úlcera en mucosa labial, en el Servicio de diagnóstico histopatológico se recibe un fragmento de tejido blando que mide 0.9 x 0.7 x 0.5 cm de forma y superficie irregular, consistencia blanda.

4.2.4 Hallazgos microscópicos

En las preparaciones histológicas examinadas bajo tinción de rutina (hematoxilina y eosina) se observa un fragmento que corresponde a mucosa oral la cual está compuesta por una banda de epitelio escamoso estratificado paraqueratinizado con áreas focales de acantosis que condicionan la formación de clavos epiteliales largos y anastomosantes que en zonas se anastomosan (hiperplasia pseudoepiteliomatosa), así mismo como la presencia de exocitosis leucocitaria la cual degenera en zonas los puentes intercelulares del epitelio observándose vacuolas de tamaño variable. El epitelio

presenta una franca pérdida la continuidad tisular sustituida por fibrina. Dicho epitelio se encuentra recubriendo parcialmente a un estroma de tejido conjuntivo fibroso denso el cual presenta infiltrado inflamatorio crónico severo de predominio linfocitario y escasos polimorfonucleares de tipo neutrófilo los cuales se disponen de manera subepitelial, entre la población mononuclear se observan células con núcleos hiper cromáticos y amplios que corresponden a macrófagos tisulares con citoplasma moderado. Así mismo se identifica la presencia de abundantes capilares de calibre y morfología variable; hacia la base del espécimen se identifica tejido muscular esquelético y fibras de tejido nervioso periférico los cuales se encuentran disecados por el infiltrado inflamatorio (figura 29 y 30).^{F.D.}

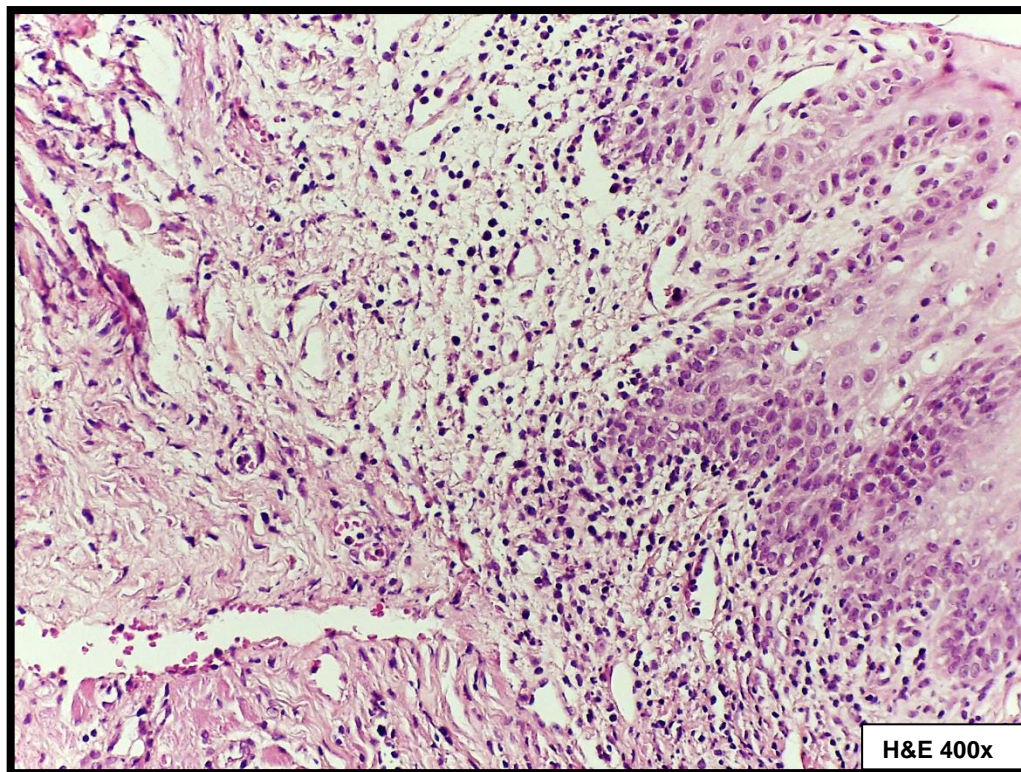


Figura 29 Fotomicrografía teñida con HyE.

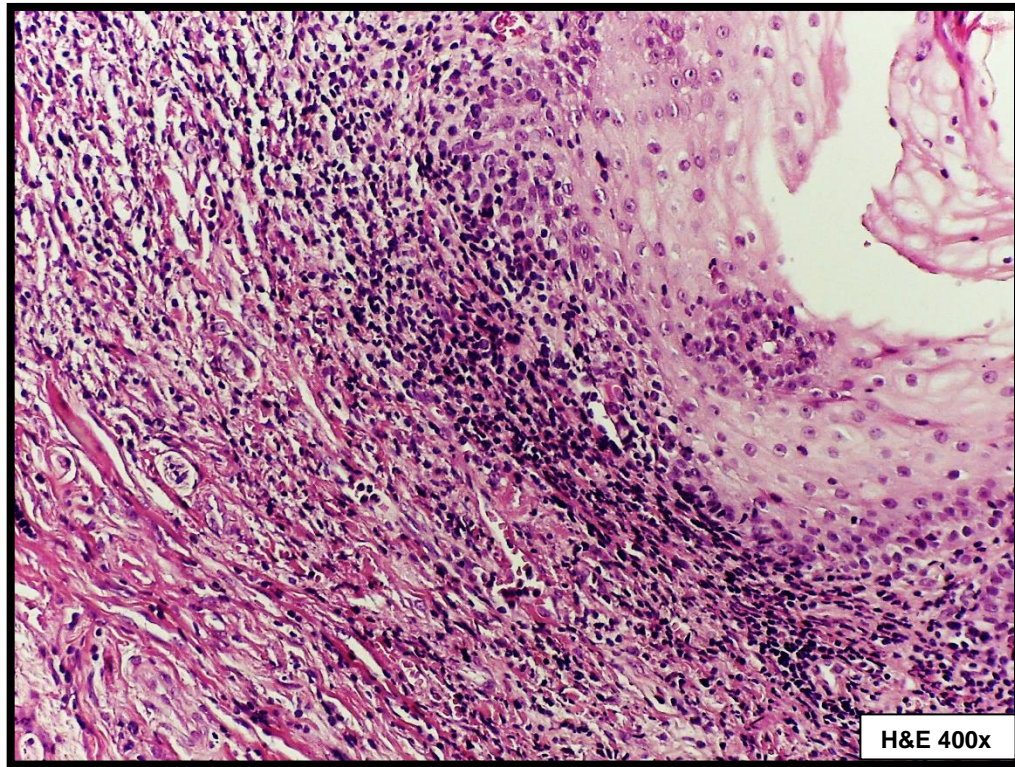


Figura 30 Fotomicrografía teñida con HyE.

4.2.5 Hallazgos inmunohistoquímicos

Con base en los hallazgos morfológicos, se descarta la posibilidad de neoplasia maligna, por lo cual se deciden realizar estudios complementarios de inmunohistoquímica en el Instituto Nacional de Cancerología para su valoración tomando como diagnóstico principal una ulcera asociada a infección viral asociada a CMV o virus de Epstein Barr. CD30 positivo en linfocitos reactivos, CD20 en linfocitos reactivos, CD68 positivo en macrófagos.

El diagnóstico emitido con base en todos los hallazgos clínicos e inmunomorfológicos fue de úlcera mucosa crónica oral secundaria a dosis bajas de metotrexate.

4.2.6 Tratamiento

Como parte del protocolo de atención y con el diagnóstico de úlcera mucosa asociada a bajas dosis de metotrexate, se inicia con seguimiento el monitoreo de la zonas así como el inicio de terapia con corticoesteroide tópico (solución de furoato de mometasona 0.1%) 10 gotas en 100 ml de agua y realizar colutorio cada 12 horas. Hasta evidencia de remisión clínica se establece una reconducción del medicamento con 2 gotas menos cada 8 días hasta el término del tratamiento (figura 28).^{F.D.}

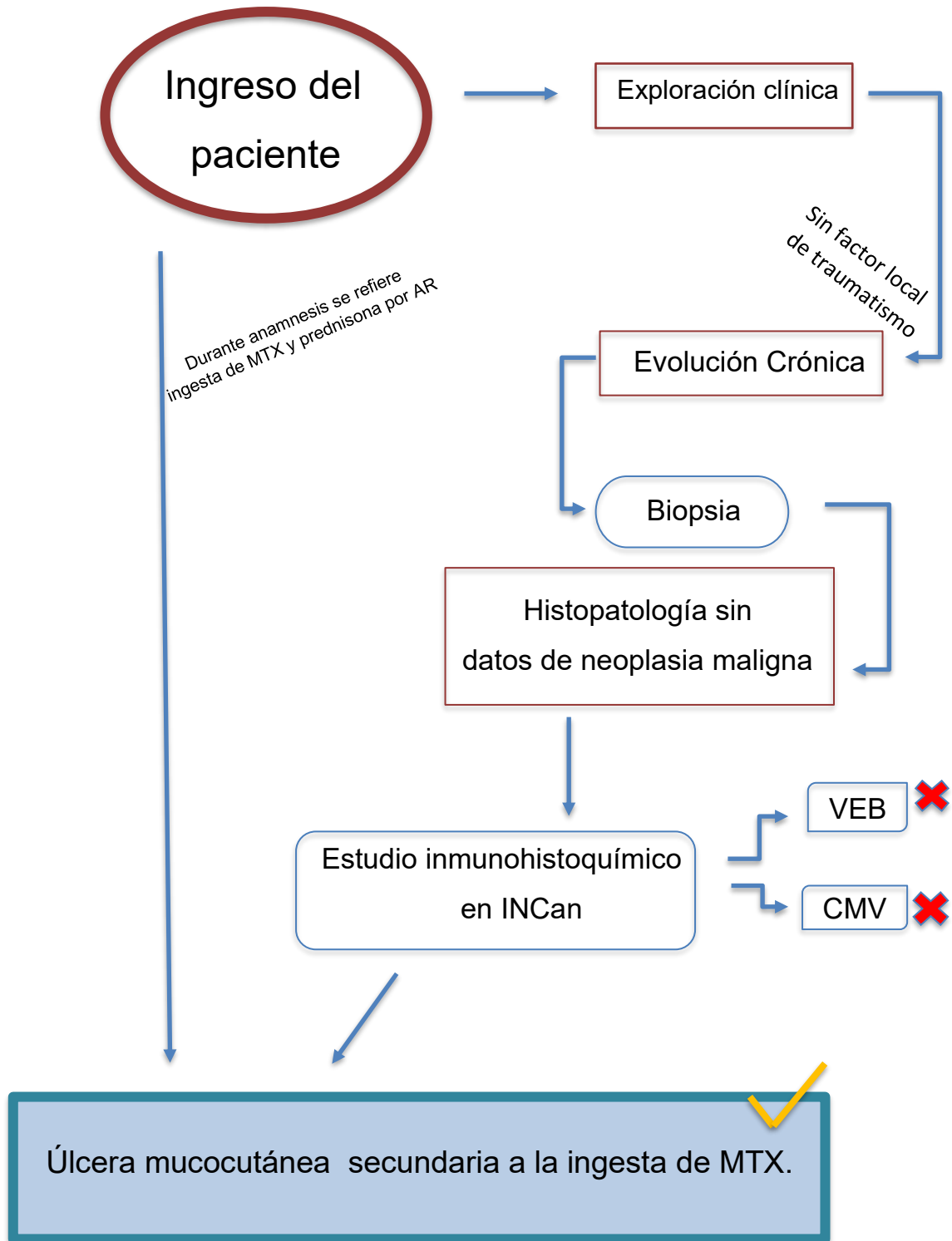


Figura 31 Algoritmo para el protocolo en la atención de úlceras orales con pacientes inmunocomprometidos.

V. DISCUSIÓN

Las úlceras causadas por metotrexate han sido poco estudiadas ya que desde 1979 sólo se reportan estudios que tenían el propósito de prevenir las repercusiones gastrointestinales por metotrexate, incluidas las úlceras orales, pero no se tuvo resolución ya que las características metabólicas de los pacientes son distintas²⁰; sin embargo, los reportes de caso hasta la fecha destacan principalmente que las características de estas úlceras son: tiempo de evolución más allá de 3 semanas, pacientes inmunocomprometidos que en su mayoría son por AR.²²

En la consulta privada, estos pacientes se llegan a tratar con base en un diagnóstico de EAR o lesiones ulceradas por herpes, con cuadros farmacológicos de aciclovir, sin previo estudio histopatológico.²² por lo que es necesario la difusión de este padecimiento para crear protocolos de atención clínica. La biopsia es necesaria para descartar enfermedades inmunoampollosas, por lo que el examen por inmunofluorescencia es un complemento útil.²²

Esquivel y cols. Presentan una tabla con las principales características y motivos por los que los pacientes se presentan a atención bucal; destacando un rango de edad que va desde los 47 años hasta los 69 años. Los motivos de consulta son: úlceras orales, dolor bucal y eritema bucal teniendo como constante el uso de metotrexate para el control de AR.²³

Zambrano y Viera hacen un estudio de los pacientes pediátricos con leucemia tratados con dosis de MTX, a los cuales antes de darles el tratamiento farmacológico se les dieron indicaciones de higiene bucal, así como se evaluaron diariamente durante una semana y a partir de ella, una vez a la semana. Se reporta que en estos pacientes las úlceras no son dolorosas. De los 16 pacientes que recibieron MTX, 10 desarrollaron mucositis, 8 presentaron sólo un episodio y solo 2 pacientes presentaron más de 2 episodios y el comienzo de la aparición de las lesiones fue a partir del 3 día.

Tornero Molina J, et al. Presenta las recomendaciones del manejo de MTX a la visión del área de reumatología en las cuáles se destacan principalmente que se recomienda el uso de ácido fólico para reducir los efectos secundarios de MTX en sistema gastrointestinal y también en mucosa oral. Se menciona que no se reduce el efecto de este a la combinación de fármacos.²⁵

Pastor Nieto, et al. Menciona que los procesos linfoproliferativos asociados a MTX son un grupo heterogéneo de proliferaciones linfoides o linfomas que se desarrollan en pacientes con enfermedades autoinmunes tratados con metotrexate. Son asociadas con frecuencia a una infección por el VEB y ocasionalmente involucionan al suspender el MTX. Los procesos linfoproliferativos asociados a MTX raramente afectan primariamente a la cavidad oral y si lo hacen, se manifiestan en forma de úlceras.²⁶

Mena Ramírez menciona en un estudio que, aunque se tengan grandes avances en los tratamientos para la AR, el más utilizado es MTX por su costo y facilidad de obtención, al igual que la administración ya que comúnmente sólo se utiliza una vez a la semana; aunque la mayoría de los pacientes tiene que abandonar el tratamiento con este fármaco por los efectos adversos que presenta a la ingesta, entre ellos, las úlceras gastrointestinales y las úlceras orales que son las que más afectan la calidad de vida.²⁷

Ravi PY. y cols. reportan un caso de una paciente con AR, la evolución era de 15 años con la ingesta para el tratamiento de MTX con una úlcera en mucosa yugal con 2 años de evolución, que a los exámenes histopatológicos demostró tener una compatibilidad con EBVMCU, con asociación a MTX, el cual es el primer caso reportado de la India, proponiendo así que esta entidad debe considerarse dentro de los diagnósticos diferenciales en un caso de úlceras orales.²⁸

VI. CONCLUSIONES

- Los pacientes con AR, deben recibir la atención odontológica coadyuvante al tratamiento sistémico para mejorar la calidad de vida.
- Todo aquello que es desconocido para nosotros, siempre es vital remitirlo, esto porque, como en los artículos se menciona, en ocasiones se prescriben medicamentos que no son correctos, desencadenando más efectos secundarios.
- Una vez que se establece el diagnóstico de AR, y el paciente inicia con un tratamiento sistémico, es necesario iniciar un protocolo de atención para las condiciones ulcerativas de la cavidad oral que puedan asociarse a la enfermedad o el tratamiento.
- Se requiere la creación de estrategias y algoritmos para el diagnóstico y tratamiento de los efectos secundarios del uso prolongado de metotrexate.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.-Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Oral and maxillofacial pathology. 4^a ed. USA. Editorial Saunders Elsevier; 2016.
- 2.-Cawson RA, Odell EW, Fundamentos de Medicina y Patología. Ed. Churchill Livingston. 9a ed. 2017.
- 3.-Robbins JC. Patología estructural y funcional. 6^a ed. Editorial Interamericana.
- 4.-Arteaga SM, García MI. Embriología Humana y Biología del desarrollo. 1^o ed. México. Editorial Médica Panamericana, 2013. pp. 262.
- 5.-Gómez de Ferraris, M., Campos Muñoz, A., Carda Batalla, M., Carranza, M. and Sánchez Quevedo, M. Histología, embriología e ingeniería tisular bucodental, 3rd ed. Buenos Aires; Madrid; Editorial Médica Panamericana, 2009, pp 139-175.
- 6.-DeLong L. Patología oral y general en odontología. Wolters Kluwer Health, 2015. pp. 336.
- 7.-Lakshman P, Samarayake P, Keung Leung W, et al. Oral mucosal fungal infections, Periodontol 2000, 2009; 49:39-59.
- 8.-Diagnóstico y tratamiento de Artritis Reumatoide del Adulto. México: Secretaría de Salud, 2010.
- 9.-Rodríguez-Archilla A., Raissouni T., Estudio clínico de 200 pacientes con estomatitis aftosa recurrente, Gac Med Mex. 2018; 154:165-171. Disponible en PubMed www.gacetamedicademexico.com
- 10.-Sridhar Reddy Erugula, Dilip Kumar Singaraju, Jesudass Govada, K.T.S.S. Rajajee, M.V.S. Sudheer, A. Sudharshan Kumar, Brijesh Krishna Bandaru, Kandukuri Mahesh Kumar. Vesiculobullous lesions of the oral cavity. IAIM, 2016; 3(11): 154-163.
- 11.-Hattenbach L O, Gümbel H, Kippenberger S. Identification of BetaDefensins in Human Conjunctiva. Antimicrob Agents Chemoth. 1998; 42(12): 3332.
- 12.-Carpenter WM, Jacobsen PL, Eversole LR. Two approaches to the diagnosis of lesions of the oral mucosa. CDA Journal. 1992; 27:619-624.

- 13.-Del Olmo J, Pretel-Irazaval M, España-Alonso A. Úlceras Orales. *Piel*. 2006;21(2):92-100.
- 14.-Delgado W, Aguirre JM. Las micosis orales en la era del sida. *Rev Iberoam Micol* 1997; 14: 14-22.
- 15.-BOZA Y., 2016: Carcinoma oral de células escamosas: Reporte de caso y revisión de literatura. -ODOVTOS-Int. J. Dental Sc.,18 Special Clinical Issue: 61-67.
- 16.-Valdez C, Zavala M, Collado I, Ramírez C, Olguín A., Murcomicosis rinocerebral: Reporte de caso en escolar con cetoacidosis diabética. *Rev Mex Neuroci* Julio-agosto, 2014; 15(4): 229-233.
- 17.-Rodríguez, C. R. *Vademécum Académico de Medicamentos*. 6ª ed. Editorial McGraw Hill. México. 2013. pp. 425.
- 18.-Aldama A, Acosta, Rivelli, Insaurralde, Celias L. Aspergilosis diseminada con importante afectación cutánea. *An. Fac. Cienc. Méd. (Asunción) / Vol. 49 - Nº 2*, 2016.
- 19.-Tiraboschi I, Bravo M, Fernández N, Stecher D, Melero M, Lasala M. Murcomicosis. Una micosis emergente. *Medicina (Buenos Aires)* 2012; 72: 23-27.
- 20.-Oliff A, Bleyer A, Poplack DG. Methotrexate-induced oral mucositis and salivary methotrexate concentrations. *Cancer Chemother Pharmacol* 1979; 2:225-226.
- 21.-Tornero Molina J, et al. Recomendaciones para el uso del metotrexato en artritis reumatoide: incremento y reducción de dosis y vías de administración. *Reumatol Clin*. 2014.
- 22.- Hernández Collazo, Rodríguez Mena, Ferrusco Ontiveros, Poletti Vázquez. Estomatitis por metotrexato y sus efectos orales a bajas dosis. *Dermatol Rev Mex* 2014;58:458-464.
- 23.-Esquivel Pedraza, Fernández Cuevas, Sanchez Jimenez, Dominguez Cherit, Mendez Flores. Lesiones de la mucosa bucal por administración de

- metotrexato en paciente con artritis reumatoide. *Dermatol Rev Mex* 2017 noviembre;61(6):492-499.
- 24.-Zambrano O, Viera N. Mucositis oral inducida por metotrexate en pacientes pediátricos. *Ciencia Odontológica*. Vol. 1, N° 1 (Enero-Junio, 2004), pp. 30 – 37.
- 25.-Tornero Molina J, et al. Recomendaciones para el uso del metotrexato en artritis reumatoide: incremento y reducción de dosis y vías de administración. *Reumatol Clin*. 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2014.02.012>.
- 26.-Pastor Nieto M. A, et al. Úlceras orales como manifestación clínica de proceso linfoproliferativo asociado a metotrexato en una paciente con artritis reumatoide. *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100:142-6.
- 27.-Mena Ramírez, Salazar M, Dávalos I. Farmacogenómica del metotrexate: estrategia para una terapéutica más individualizada en pacientes con artritis reumatoide. *Gac Méd Méx* Vol. 144 No. 5, 2008.
- 28.-Ravi PY, Shingamani E, Jeelani Y, Manipadam MT. Methotrexate-associated Epstein-Barr virus mucocutaneous ulcer: A case report and review of literature. *Indian J Pathol Microbiol* 2018;61:255-7.
- 29.-Departamento de Patología y Medicina Bucal, de División de Estudios de Posgrado e Investigación, de la Facultad de Odontología, UNAM.

VIII. ANEXOS



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA, MEDICINA BUCAL Y MAXILOFACIAL



INSTRUMENTO DE EVALUACIÓN PARA ESTOMATITIS AFTOSA RECURRENTE MAYOR Y MENOR Fecha: ___/___/___

Nombre: _____ Edad: _____ Sexo: _____ Expediente: _____

Signos y síntomas

Localización de las lesiones: Labios Mucosa labial Mucosa bucal Encía Borde lateral de lengua
 Vientre de lengua Dorso de lengua Piso de boca Paladar blando
 Paladar duro Pilares amigdalinos Notas: _____

Características de las lesiones:

Diámetro aproximado:	Úlceras menores: ___ cm <input type="checkbox"/>	Úlceras mayores: ___ cm <input type="checkbox"/>
Numero de úlceras:	De 1 a 5 úlceras. <input type="checkbox"/>	De 5 a 10 úlceras. <input type="checkbox"/>
Aspecto:	Ovoides, circulares. <input type="checkbox"/>	Irregulares. <input type="checkbox"/>
Profundidad:	Poco profundas. <input type="checkbox"/>	Profundas. <input type="checkbox"/>
Tendencia a sanar:	En 2 semanas. <input type="checkbox"/>	De 2 a 6 semanas. <input type="checkbox"/>
Cicatrices:	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>

¿Se observa un intento de reparación en las úlceras? Sí No

¿Rodeadas por un halo eritematoso? Sí No

¿Las lesiones se extienden a mucosa más queratinizada? Sí No

Notas: _____

Evolución de las lesiones: ¿Hace cuanto tiempo aparecieron las úlceras? _____
 _____ Días _____ Semanas _____ Meses

¿Anteriormente había presentado estas úlceras en cavidad oral? Sí No

¿Desde el primer episodio con que frecuencia se presentan las úlceras? _____
 ¿Ha notado que aparecen en respuesta a ciertos estímulos? Sí No ¿Cuales? _____

Factores desencadenantes

Psicológicos: estrés, ansiedad, depresión. Especifique: _____

Alimentos: cítricos, picantes, tomates, chocolate, nueces, otros. Especifique: _____

Deficiencias nutricionales: Hierro, ácido fólico, calcio, vitamina C, vitamina B12, vitamina B1, hipoproteinemias. Otros Especifique: _____

Procesos endocrinológicos: fase premenstrual, diabetes mellitus, otros. Especifique: _____

Inmunocompromiso. Especifique: _____

Agentes infecciosos: bacterianos, virales y micóticos. Especifique: _____

Traumático. Especifique: _____

Otros: _____

Elaborado por Mtro. Roberto Orner Cruz Tapia, Mtra. Adriana Molista Fragoso, Cristian Hernández Meléndez

