

## Metotrexato y su Uso en el Tratamiento de Enfermedades Reumáticas

DAVID SANDOVAL<sup>1</sup>, GRACIELA S. ALARCON<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Asociado en Medicina, <sup>2</sup> Directora Asociada del Centro de Enfermedades Articulares y Musculoesqueléticas de Alabama, y Profesora de Medicina. División de Inmunología Clínica y Reumatología - Departamento de Medicina. The University of Alabama at Birmingham, Birmingham - EE.UU.

### RESUMEN

Los autores revisan el uso de Metotrexate en el tratamiento de las enfermedades reumáticas, con especial énfasis en los recientes conceptos desarrollados como droga de segunda línea en el tratamiento de la artritis reumatoidea. Se presenta una revisión de los aspectos farmacocinéticos, eficacia, toxicidad y monitoreo del tratamiento de este medicamento.

*Palabras claves:* Ametopterina, Artritis Reumatoidea, Poliartritis, Enfermedades Reumáticas.

### METHOTREXATE IN RHEUMATIC DISEASE TREATMENT SUMMARY

The authors review methotrexate use in Rheumatic Diseases, specially in Rheumatoid arthritis. Pharmacokinetics, efficacy, toxicity, and treatment monitoring of methotrexate are presented.

*Key words:* Ametopterine, Rheumatoid Arthritis, Arthritis, Rheumatic Diseases.

### INTRODUCCIÓN

Un precursor de metotrexato (MTX), la aminopterin, fué utilizado a principios de la década del cincuenta para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) y psoriática con resultados favorables (<sup>1</sup>); su uso, sin embargo, quedó relegado debido al descubrimiento y utilización de la cortisona en estos pacientes. Subsecuentemente, cuando se empezó a reconocer los devastadores efectos de la administración crónica de corticosteroides, el interés por este y otros compuestos antireumáticos renació. No fué sin embargo hasta la década de los ochenta que su uso en el tratamiento de la AR se generaliza. En este artículo trataremos de revisar brevemente los principios terapéuticos que rigen la administración de este compuesto. Aún cuando el MTX también es utilizado en otras enfermedades no malignas, incluyendo el lupus eritematoso sistémico, varias vasculitides, sarcoidosis y cirrosis biliar primaria, entre otras, en este artículo sólo se enfatizará su uso en AR, AR Juvenil (ARJ) y, en menor grado, en la artritis psoriática.

### ESTRUCTURA, METABOLISMO Y MECANISMO DE ACCIÓN

El MTX es un antagonista del ácido fólico, con características químicas muy similares, estando constituido por moléculas de paraaminobenzoil, pteridimil y glutamil. Se metaboliza a nivel hepático donde es poliglutamilado y, como tal, se acumula a nivel intracelular, compitiendo con el ácido fólico en reacciones metabólicas necesarias para la síntesis proteica, así como la de purinas y pirimidinas. De hecho, la forma poliglutamilada de MTX tiene un más amplio repertorio de inhibición enzimática que el MTX *per se*, y es muy probable que el efecto antireumático de este compuesto se deba más a la inhibición de las llamadas "enzimas distales" del metabolismo del ácido fólico (tales como la aminoimidazolcarboxilaminotransferasa y la sintetasa de timidilato) que a las proximales, tales como la dihidro reductasa del ácido fólico (<sup>2,3</sup>). Estas propiedades explican cómo la administración concomitante de ácido fólico y MTX no afecta las propiedades antirreumáticas del MTX, cosa que sí ocurre con el ácido fólico si la dosis es alta o se administra inmediatamente después que el MTX (<sup>4,7</sup>). El MTX es transportado en la sangre ligado a albúmina, de ahí que en pacientes hipoalbuminémicos haya mayor cantidad de MTX libre circulante, lo cual potencia su posible acción deletérea. El MTX es eliminado por la vía renal y en menor grado por la biliar. En pacientes con insuficiencia renal, la eliminación de MTX está disminuida, lo cual aumenta el riesgo de manifestaciones tóxicas debidas a la ingesta del compuesto.

### Correspondencia:

Graciela S. Alarcón, M.D., M.P.H.  
615 Medical Education Building  
138 6th Av S. The University of Alabama at Birmingham  
Birmingham, Alabama, 35294  
Teléfono: 205-934-3883, Fax: 205-934-4602

### EFICACIA

Estudios aislados, no controlados, demostrando la eficacia terapéutica del MTX fueron publicados a principios de la década del ochenta (<sup>2,8-12</sup>); no fué hasta mediados de la década de los ochenta que se publicó cuatro estudios doble ciego controlados, realizados en Norte América, que demostraron concluyentemente la eficacia de este compuesto (<sup>13-16</sup>). En un metaanálisis de estos cuatro trabajos publicado en 1987, el MTX recibe «aprobación» como un agente eficaz en aminorar los síntomas cardinales de inflamación articular, tales como la hinchazón y dolor articulares, la rigidez matutina, y la sensación general de bienestar (<sup>17</sup>). Aún más, y a diferencia de otros agentes antirreumáticos tales como las sales de oro o la penicilamina, la acción antirreumática de MTX se evidencia pocas semanas después de iniciado, lo cual indudablemente le da una innegable ventaja.

La eficacia del MTX no se limita a la mejoría de estos parámetros clínicos (<sup>2,18</sup>); aunque los datos no son concluyentes, todo parece indicar que pacientes tratados con MTX experimentan una progresión más lenta de la enfermedad, tal como se demuestra radiológicamente (<sup>19-21</sup>), cosa que no sucede con otros medicamentos de segunda línea como las sales de oro. Aún más, en algunos pacientes tratados con MTX, se ha evidenciado desaparición de las lesiones erosivas; pero ello sólo ha sido observado infrecuentemente. Debe tenerse en cuenta, además, que estos estudios radiográficos corresponden a pacientes tratados con MTX en los años ochenta, y en donde por lo general los pacientes tenían varios años de enfermedad y ya presentaban enfermedad erosiva antes de comenzar el tratamiento. Datos preliminares de nuestro centro sugieren que si no existen erosiones antes de iniciar el tratamiento con MTX, ellas por lo general no ocurren en el futuro inmediato. Finalmente, debe anotarse que el MTX es la única droga con la que se ha demostrado «mejoría» radiográfica en niños con ARJ (<sup>22</sup>).

### TOXICIDAD

Al igual que con otros compuestos, la toxicidad a MTX varía significativamente, existiendo, como ya se anotó, factores de riesgo que predisponen a su ocurrencia (<sup>23</sup>). Tales factores incluyen la presencia de deficiencia de folato, insuficiencia renal, hipoalbuminemia, historia de enfermedad hepática previa y la ingesta alcohólica, entre otros (<sup>2,24,25</sup>). El uso generalizado de MTX en la década presente ha permitido reconocer las manifestaciones frecuentes y no frecuentes producidas por este compuesto, así como establecer pautas adecuadas para monitorizar su administración (*vide infra*) (<sup>26</sup>).

Diversos tipos de estudios ilustran las manifestaciones tóxicas de un compuesto y esto también se ha visto con MTX. Tales estudios incluyen el informe de casos, que por lo general describen manifestaciones tóxicas previamente no reconocidas o sólo infrecuentemente descritas (<sup>27</sup>); las series constituidas por pacientes que han recibido el compuesto en un sólo centro y en donde se resume la experiencia tóxica del compuesto (<sup>28</sup>);

los estudios de sobrevida del compuesto (y de la contribución de los efectos tóxicos a esta curva de sobrevida de la droga) (<sup>29,30</sup>); los estudios de casos y controles que permiten identificar los factores de riesgo para la ocurrencia de una toxicidad definida (<sup>31,32</sup>); y finalmente los estudios de incidencia que permiten establecer la frecuencia de manifestaciones tóxicas específicas, ya que se dispone de un denominador adecuado (<sup>33</sup>).

**Tabla 1.- Manifestaciones Adversas del Metotrexato**

Patogenia	Manifestaciones adversas
1. Deficiencia de folato	Mucositis, alopecia, molestias gastrointestinales, citopenias
2. Almacenamiento intracelular.	Compromiso hepático
3. Hipersensibilidad	Erupciones cutáneas, pneumonitis intersticial (?)
4. Otros	Cefaleas, empeoramiento transitorio del dolor articular, impotencia sexual, infecciones

Las manifestaciones adversas de MTX pueden ser también clasificadas de acuerdo a su posible patogenia, en aquellas que responden o se previenen con la administración de ácido fólico, tales como mucositis, alopecia y molestias digestivas menores; aquellas que responden a la administración de ácido fólico, tales como las citopenias severas; y aquellas que probablemente no responden ni se previenen ni con la administración de ácido fólico, ni ácido fólico; estas últimas, a su vez pueden ser debidas o al almacenamiento intracelular de poliglutamatos de MTX, como el compromiso hepático, o a una reacción de hipersensibilidad, como las erupciones cutáneas diversas.

Las manifestaciones tóxicas a MTX en cada aparato o sistema, son descritas a continuación.

Sangre y órganos hematopoiéticos. Anemia, leucopenia y trombocitopenia de grado variable son descritas en pacientes tratados con MTX. Una serie de factores influyen en su magnitud, tiempo en el cual se presentan y las características clínicas. Las reservas de folato previo a la terapia con MTX (desnutrición, alcoholismo), la administración concomitante de otro compuesto antifólico (sulfametoxitrimetoprina, azulfidina, entre otros) (<sup>33</sup>), la presencia de insuficiencia renal y/o la de hipoalbuminemia, son factores definitivamente predisponentes. Aún más, la presencia de más de uno de estos factores de riesgo simultáneamente, probablemente explique los casos de citopenias severas que ocurren con unas pocas dosis de MTX y que pueden ser fatales (<sup>34,36</sup>). La presencia de un aumento en el volumen corpuscular medio de los hematíes, sea antes de la terapia con MTX o en el curso de la misma, y/o de hipersegmentación de los glóbulos blancos debe ser considerada premonitoria de citopenias y obrarse en consecuencia (<sup>37</sup>).

La ocurrencia de citopenias de etiología inmune secundarias a MTX probablemente ocurran, pero su existencia no está universalmente aceptada, ya que en la mayor parte de los casos se desconoce la condición de la reserva de folato del paciente.

**Aparato digestivo e hígado.** La manifestación más común es la de mucositis bucal que, en grados severos, se manifiesta como múltiples ulceraciones dolorosas que limitan la ingesta alimenticia; el compromiso de la mucosa de otros segmentos del tracto digestivo probablemente sea responsable por manifestaciones tales como dispepsia y dolor abdominal. Aún cuando el MTX *per se* no causa úlcera péptica, es probable que contribuya a ella, así como a problemas digestivos en pacientes que simultáneamente ingieren otros compuestos que afectan la barrera protectora de la mucosa del estómago.

En cuanto al hígado, es incuestionable que el MTX es hepatotóxico, y que ello se relaciona fundamentalmente con la dosis acumulativa y el tiempo de administración del MTX y no con la dosis semanal del mismo (<sup>38-42</sup>). Asimismo, la edad es un factor importante; personas de mayor edad presentan un mayor riesgo que las personas más jóvenes. Estos factores fueron identificados mediante un estudio caso-control a través de una encuesta realizada a reumatólogos norteamericanos; esta misma encuesta permitió establecer la frecuencia aproximada de tal complicación, 1 caso/ 1000 pacientes tratados con MTX por 5 años (<sup>41</sup>); estas cifras son un tanto menores que las originalmente descritas en pacientes con psoriasis tratados con MTX. Las diferencias probablemente se deban al hecho que los reumatólogos, a diferencia de los dermatólogos en los años pasados, han tratado de no administrar MTX a aquellos pacientes con AR que presentaban factores de riesgo, fundamentalmente historia de alcoholismo o de enfermedad hepática previa, así como la de recomendar completa abstinencia alcohólica durante su administración. Las recomendaciones para el monitoreo de MTX, son descritas después. Finalmente, debe anotarse que la presencia de hipoalbuminemia, que caracteriza al paciente con compromiso hepático (independientemente de la causa), contribuye así mismo a una mayor toxicidad de MTX a otros niveles, ya que existe una mayor disponibilidad de MTX libre circulante.

**Aparato respiratorio.** La frecuencia de compromiso pulmonar por MTX se desconoce; es probable, sin embargo, que sea más frecuente que la hepática, pero los factores de riesgo no han sido todavía elucidados. Tampoco se sabe con certeza si la pneumonitis por MTX es debida a un efecto tóxico del compuesto o es una reacción de hipersensibilidad. Dentro de los factores de riesgo se anotan la presencia de patología pulmonar de base (incluyendo el pulmón reumatoide) y la exposición a nicotina y otros productos químicos tóxicos; en un reciente estudio de casos y controles, publicado sólo como resumen hasta el momento, se describe a la diabetes, no necesariamente insulino-dependiente, como el factor de riesgo más importante para el desarrollo de injuria pulmonar por MTX (<sup>39,43</sup>). Se desconoce el porqué la diabetes predispone a la injuria pulmonar,

pero, es concebible que ésta no sea sino un marcador asociado, y no el factor predictivo primario. En este mismo estudio se establece, además, que la duración del evento pulmonar puede ser más prolongada que lo que se ha informado (varias semanas, y no solo varios días), que el curso clínico es muy variado con pacientes que presentan un cuadro respiratorio muy leve y otros catastrófico y fatal y que un segundo episodio puede ocurrir si se readministra MTX y que este segundo episodio puede ser fatal, aunque el primero no lo haya sido (<sup>44</sup>). En general, los pacientes presentan tos con o sin expectoración, disnea, fiebre, y rales basales; la radiografía de tórax demuestra un cuadro intersticial, por lo general difuso (aunque puede ser localizado nodular), y los cultivos de sangre, esputo (o lavado bronquial) son negativos (<sup>45</sup>).

No existe una manera fehaciente de establecer el diagnóstico de injuria pulmonar por MTX, pero se ha establecido criterios mayores y menores que facilitan su diagnóstico. En suma, el diagnóstico es siempre tentativo, y en muchas oportunidades los pacientes son tratados no sólo con corticosteroides para abatir el cuadro de injuria medicamentosa, sino con antibióticos ante la posibilidad de que el paciente tenga un cuadro infeccioso.

En general, se puede establecer el diagnóstico clínico tentativo de acuerdo a los criterios descritos, pero en pacientes que no mejoran, a pesar de haberse retirado el MTX y administrado corticosteroides y antibióticos, una biopsia transbronquial puede ser de ayuda para descartar un proceso infeccioso.

A diferencia del monitoreo hepático, no hay consenso en relación al monitoreo pulmonar en estos pacientes. Aún más, no hay consenso en cuanto se deba o no obtener una radiografía de tórax y/o pruebas de función respiratoria y gases en sangre antes de iniciar terapia con MTX y que sirvan como punto de referencia en el supuesto caso que el paciente desarrolle síntomas respiratorios.

**Aparato cardiovascular.** En teoría, el MTX, por la acumulación de homocisteína, podría contribuir a una mayor ocurrencia o severidad de enfermedad aterogénica, pero ello no ha sido demostrado.

**Riñones.** Como ya se anotó, el MTX en sí, no es nefrotóxico, pero su administración a personas con insuficiencia renal determina la ocurrencia de efectos tóxicos en otros aparatos y sistemas, por lo que su administración a tales pacientes debe de hacerse sólo excepcionalmente y con un monitoreo extremadamente frecuente. Pacientes que están en diálisis, diálisis peritoneal, no deben recibir MTX.

**Sistema nervioso.** Se reconoce actualmente que en algunos pacientes que reciben MTX presentan cefalea, mareos y otras manifestaciones neurológicas un tanto vagas. Infrecuentemente, estas manifestaciones son tan severas, que no se puede utilizar el compuesto.

**Aparato locomotor.** Infrecuentemente, se describe empeoramiento transitorio del dolor articular, coincidiendo con la administración del MTX, de manera similar a lo descrito en pacientes

que son tratados con sales de oro. Raramente estas manifestaciones son tan severas o tan duraderas que prácticamente impiden el uso del compuesto.

El papel del MTX en el metabolismo óseo no está claramente establecido; a las dosis altas usadas en quimioterapia, el MTX produce una osteopatía, pero ello no ha sido demostrado a las dosis usadas en el tratamiento de la AR.

**Piel y faneras.** Como con cualquier otro compuesto, se presentan erupciones cutáneas variadas que rápidamente desaparecen al discontinuar el compuesto. Además se ha reportado el empeoramiento de queratitis actínica en pacientes que recibían 5-fluorouracilo tópico. Aún cuando no ha sido reportado en la literatura, es posible que el MTX contribuya a la ocurrencia de cánceres de piel de células basales, o a la severidad, agresividad y tendencia a la recidiva de estas lesiones. Sin embargo, muchos de estos pacientes tienen historia de exposición solar continuada, de manera tal que es difícil aislar el efecto deletéreo del MTX del efecto del sol. Estos pacientes generalmente solicitan una reducción en la dosis semanal de MTX, o ellos espontáneamente toman tal decisión.

Algunos pacientes que reciben MTX, desarrollan múltiples nódulos subcutáneos (reumatoides); éstos, por lo general, son pequeños y se pueden presentar en la palma de las manos y en los pulpejos de los dedos, contribuyendo aún más a la incapacidad que estos pacientes ya tienen<sup>(46,47)</sup>.

También se ha descrito lesiones vasculíticas cutáneas, aunque paradójicamente los dermatólogos se inclinan actualmente a usar MTX para el tratamiento de algunas vasculítides<sup>(48)</sup>.

**Aparato reproductor.** Se ha descrito la ocurrencia de impotencia eréctil en pacientes que reciben MTX<sup>(49)</sup>; ella generalmente responde a la disminución de la dosis o la interrupción temporal del compuesto. No se ha informado disminución de la libido ni en hombres ni en mujeres que reciben MTX.

Aún cuando se ha comunicado el nacimiento de niños perfectamente normales en mujeres que habían recibido MTX durante la concepción y la gestación<sup>(50)</sup>, el MTX es capaz de inducir el aborto y daño fetal<sup>(51)</sup>. De hecho, un precursor de MTX, la aminopterina, determina un síndrome caracterizado por malformaciones óseas; la deficiencia de ácido fólico durante el embarazo se asocia a anomalías congénitas del tubo neural, las cuales prácticamente desaparecen en poblaciones en las que se ha suplementado la harina con ácido fólico<sup>(52)</sup>. No se recomienda, pues, la administración de MTX a mujeres (y hombres) en edad reproductiva de la vida, a no ser que se esté usando un método bastante seguro de anticoncepción.

**Neoplasias.** No existe un aumento en la ocurrencia de tumores sólidos en pacientes con AR tratados con MTX, aún cuando ello ha sido comunicado para el pulmón en un estudio canadiense<sup>(24)</sup>. Por el otro lado, el número de casos de linfomas (Hodgkin y no Hodgkin) continúa creciendo. De interés, estos linfomas pueden ocurrir en localizaciones poco comunes (la palma de la mano, el muslo, por ejemplo), pueden contener secuencias de ácidos nucleicos del virus de Epstein-Barr y pue-

den regresar al suspender el medicamento<sup>(53,54)</sup>. El Colegio Americano de Reumatología considera que el riesgo es mínimo, pero que el paciente debe ser informado. El posible rol del MTX en cánceres de piel ya ha sido descrito.

**Infecciones y complicaciones post-operatorias.** El MTX es una droga inmunosupresora y, por lo tanto, no llama la atención que pacientes que reciben este compuesto presentan infecciones concomitantes, de las que suelen ocurrir en personas inmunosuprimidas. Debe tenerse en cuenta que pacientes en MTX pueden tener otras razones para estar inmunosuprimidos, incluyendo la AR en sí misma, así como la administración crónica de corticosteroides. Sin embargo, se ha descrito infecciones a gérmenes oportunistas en pacientes con AR, relativamente jóvenes y en buen estado físico, sugiriendo que la droga en sí produce inmunosupresión de importancia clínica.

Otro aspecto relacionado, es el del posible aumento de complicaciones post-operatorias infecciosas en pacientes con AR tratados con MTX. La literatura es controversial con algunos trabajos indicando un mayor riesgo de infección en aquellos pacientes con AR sometidos a cirugía ortopédica y no ortopédica y otros estudios sugiriendo que no existe tal riesgo<sup>(55-58)</sup>. Se intentó un estudio doble ciego controlado para definir este problema, pero el estudio, en donde numéricamente se observó más infecciones y complicaciones en aquellos pacientes mantenidos en MTX en el perioperatorio, tuvo que ser discontinuado antes que se reclutase el número adecuado de pacientes. Nuestra recomendación es, pues la de individualizar cada caso y situación y considerar el riesgo de empeoramiento del proceso articular si se suspende el MTX versus el riesgo de infección post-operatoria si no se lo hace.

## INDICACIONES Y REGÍMENES TERAPÉUTICOS

El MTX está indicado como la droga de segunda línea a ser utilizada como de primera elección en pacientes con AR en quienes se anticipa que la enfermedad ha de ser de curso agresivo y rápidamente progresivo, así como en aquellos pacientes con enfermedad menos agresiva y severa que no responden a otras drogas de segunda línea que se supone sean potencialmente menos tóxicas (hidroxicloroquina, por ejemplo). De igual manera, el MTX se recomienda para el tratamiento de las formas poliarticulares de la ARJ, especialmente en las formas seropositivas que tienen gran similitud con la AR del adulto<sup>(59,60)</sup>. Se ha preconizado su uso también en la forma febril o de Still de la ARJ y en pacientes con espondiloartropatías seronegativas, independientemente de si existe o no compromiso periférico o cutáneo (en el caso de la artritis psoriática).

El MTX se administra por lo general por la vía oral, en tabletas de 2,5 mg, en una sola toma a la semana o en una dosis dividida por un intervalo de 12 horas. La dosis de inicio no debe ser más de 7,5 mg para un adulto de peso y tamaño promedio, pero sólo de 5 mg para individuos debilitados, desnutridos o ancianos.

La dosis de MTX puede ser aumentada a tolerancia (ver monitorizaje) hasta llegar a un máximo de 25 mg por semana.

#### ADMINISTRACIÓN CONCOMITANTE DE ÁCIDO FÓLICO O FOLÍNICO

Como se anotaba, el MTX es un antifólico que una vez que es poliglutamilado adquiere propiedades inhibitorias sobre las enzimas distales de la vía metabólica del ácido fólico; algunos de sus efectos tóxicos son claramente reminiscentes de deficiencia de folato, la cual ocurre como resultado de la terapia con MTX (<sup>61</sup>). Ello llevó a Morgan y col. a diseñar un estudio doble ciego controlado en el cual se administró o ácido fólico (1 mg por día) o placebo a un grupo de pacientes que iban a iniciar MTX (<sup>62</sup>). Se observó una clara diferencia en manifestaciones tóxicas en los dos grupos de pacientes, en tanto que la eficacia del compuesto no se vió comprometida. En un estudio subsecuente, estos mismos investigadores demostraron que la dosis de ácido fólico que se administra puede ser mucho más alta, sin que por ello se altere la eficacia del producto. Siendo el ácido fólico un compuesto prácticamente libre de efectos colaterales, es razonable el prevenir las manifestaciones tóxicas de MTX que se producen a consecuencia de la disminución de las reservas de folato. Esta práctica ha sido bastante bien aceptada en Norteamérica, pero no en Europa, donde aún se preconiza el disminuir la dosis de MTX en lugar de agregar ácido fólico (<sup>63</sup>).

Por otra parte, se puede administrar ácido folínico, lo cual resulta en una rápida resolución de las manifestaciones tóxicas, siendo por lo tanto la droga de elección en pacientes que experimentan citopenias importantes o mucositis severas. Su uso profiláctico, tal como se hace con el ácido fólico, ofrece la dificultad de tener que usarse de manera temporal más exacta en relación al MTX; de no ser así, el efecto benéfico del MTX se contrarresta (<sup>5,6,64,65</sup>). Si a este inconveniente se suma el costo del producto, no debe pues llamar la atención que nosotros hayamos preconizado el uso de ácido fólico, y no de ácido folínico como suplemento (<sup>65,67</sup>).

Todavía no existe consenso de si se debe o no administrar profilácticamente ácido fólico a todo paciente que inicia MTX o si se debe esperar a que se presente alguna evidencia de su toxicidad. Considerando los casos recientemente descritos de citopenias importantes y aún fatales ocurridas dentro de las primeras pocas semanas de su administración y el costo relativamente bajo de esta vitamina, personalmente recomendamos suplementar con ácido fólico a todo paciente con AR o ARJ que empieza MTX, sin esperar a que se produzcan manifestaciones tóxicas. Aún más, es nuestra costumbre el mejorar las reservas de folato con la administración diaria de ácido fólico, mientras se espera los resultados de los análisis de laboratorio de base o referencia (asumiendo por supuesto que no hay deficiencia de B<sub>12</sub>).

#### ESTUDIOS DE LABORATORIO Y AUXILIAR ANTES Y DURANTE LA ADMINISTRACIÓN DE MTX

El Colegio Americano de Reumatología ha establecido pautas para la administración de MTX en pacientes con AR (<sup>26</sup>). Ellas se detallan en la Tabla 2. En resumen, se recomienda estudio basal bioquímico que incluya niveles séricos de creatinina, transaminasas (transferasas) y albúmina, hematológico que incluya un hemograma completo con diferencial y recuento plaquetario, así como niveles de folato y vitamina B<sub>12</sub>, y serológico que incluya búsqueda de evidencia de hepatitis B y C. EL ACR no se ha pronunciado en cuanto a la conveniencia de obtener una radiografía de tórax; pero, el obtenerla en pacientes con historia previa y/o concomitante de compromiso pulmonar probablemente sea beneficioso para poder interpretar adecuadamente cambios que puedan ocurrir si se presenta compromiso respiratorio subsecuentemente.

Las recomendaciones del ACR en cuanto al monitorizaje de laboratorio incluyen el chequeo periódico (seis a ocho semanas) de las pruebas bioquímicas y hematológicas basales, con excepción del examen de orina, B<sub>12</sub> y folato (<sup>26</sup>). Se recomienda disminuir la dosis semanal en aquellos pacientes en los cuales se presentan elevaciones de transaminasas séricas y/o disminución de la albúmina sérica, especialmente si esta disminución ocurre en el contexto de una mejoría del proceso inflamatorio articular. Si los cambios de laboratorio no revierten a lo normal con una disminución de dosis, se recomienda suspender el MTX. Debe tenerse en cuenta, sin embargo, que cambios en la bioquímica hepática pueden ser secundarios al antiinflamatorio no esteroideo que se está administrando concomitantemente; este hecho debe tenerse muy en cuenta para evitar privar a un paciente de un medicamento tan eficaz como el MTX debido a manifestaciones tóxicas debidas a otro compuesto. El de si se debe o no efectuar biopsias hepáticas periódicas ha sido ampliamente discutido en la literatura de la especialidad. En la década de los ochenta, se recomendó hacer biopsias hepáticas cada gramo y medio de dosis acumulativa de MTX pero, estas recomendaciones han sido modificadas recientemente por el ACR, basado fundamentalmente en un análisis de costo-beneficio (riesgo del procedimiento versus riesgo de la toxicidad); considerando que la frecuencia combinada de complicaciones por biopsia hepática es de alrededor de 1.5 por mil (68) y el de compromiso hepático por MTX de uno por mil (a cinco años), no se recomienda realizar biopsias periódicas. Con tales cifras, el costo de la detección de un caso de compromiso hepático por MTX alcanzaba el millón de dólares, considerando costos del año de 1992 para la región Sureste de Estados Unidos (<sup>26</sup>). La biopsia hepática estaría, por otra parte, indicada en aquellos pacientes que persisten con cambios de la bioquímica hepática, a pesar de haberse suspendido el MTX.

Los estudios de imágenes de alta resolución, tales como la tomografía computarizada, el ultrasonido y la tomografía por emisión única de fotones todavía no permiten efectuar con precisión el estudio de la arquitectura hepática y, por lo tanto, no se los recomienda en lugar de la biopsia hepática (69).

**Tabla 2.-** Monitorizaje Inicial y Seguimiento durante el Tratamiento con Metotrexato

Basal	Cada 6 a 8 semanas
Hemograma completo con diferencial	Hemograma con diferencial
Creatinina	Creatina
Transaminasas hepáticas	Transaminasas hepáticas
Albúmina sérica	Albúmina sérica
Serología para hepatitis B y C	
Niveles de vitamina B12	
Considérese radiografía de tórax, pruebas de función pulmonar y gases en sangre arterial	

\* No es necesario obtener folato si se ha de administrar ácido fólico.

**CONCLUSIONES**

El MTX es el medicamento de segunda línea más utilizado en una gran parte del mundo para el tratamiento de la AR y la ARJ (60). Su uso es relativamente poco riesgoso, siempre y cuando se lleve a cabo un seguimiento cercano del paciente. Probablemente, el MTX sea una de las drogas de segunda línea capaz de disminuir la progresión de la enfermedad, tal como se determina radiográficamente. Los factores de riesgo para las complicaciones hematológicas, digestivas y hepáticas, entre otras, están bastante bien definidos, quedando por establecerse definitivamente las que predisponen a la toxicidad pulmonar.

**BIBLIOGRAFÍA**

1) Gubner R, August S, Ginsberg V. Therapeutic suppression of tissue reactivity. II Effect of aminopterin in rheumatoid arthritis and psoriasis. *Am J Med Sci* 1951; 221: 176-182.

2) Bannwarth B, Labat L, Moride Y, Schaefferbeke T. Methotrexate in rheumatoid arthritis. An update. *Drugs* 1994; 47: 25-50.

3) Grosflam J, Weinblatt ME. Methotrexate: mechanism of action, pharmacokinetics, clinical indications, and toxicity. *Curr Opin Rheumatol* 1991; 3: 363-368.

4) American College of Rheumatology. AD HOC Committee in Clinical Guidelines. Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 723.

5) Tishler M, Caspi D, Fishel B, Yaron M. The effects of leucovorin (folinic acid) on methotrexate therapy in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 906-908.

6) Joyce DA, Will RK, Hoffman DM, Laing B, Blackburn SJ. Exacerbation of rheumatoid arthritis in patients treated with methotrexate after administration of folinic acid. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 913-914.

7) Morgan SL, Baggott JE, Koopman WJ, Krumdieck CL, Alarcón GS. Folate supplementation and methotrexate. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 315-316.

8) Willkens RF, Watson MA. Methotrexate: a perspective of its use in the treatment of rheumatic disease. *J Lab Clin Med* 1982; 100: 314-321.

9) Willkens RF. Reappraisal of the use of methotrexate in rheumatic disease. *Am J Med* 1983; October: 19-25.

10) Hoffmeister RT. Methotrexate therapy in rheumatoid arthritis: 15 years experience. *Am J Med* 1983; 75: 69-73.

11) Wilke WS, Calabrese LH, Scherbel AL. Methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Pilot study. *Cleve Clin Quart* 1980; 47: 305-309.

12) Scully CJ, Anderson CJ, Cannon GW. Long-term methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Sem Arthritis Rheum* 1991; 20: 317-331.

13) Thompson RN, Watts C, Edelman J, Esdaile J, Russell AS. A controlled two-centre trial of parenteral methotrexate therapy for refractory rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1984; 11: 760-763.

14) Weinblatt ME, Coblyn JS, Fox DA, et al. Efficacy of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1985; 312: 818-822.

15) Williams HJ, Willkens RF, Samuelson COJ, et al. Comparison of low-dose oral pulse methotrexate and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. A controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 721-730.

16) Andersen PA, West SG, O'Dell JR, Via CS, Claypool RG, Kotzin BL. Weekly pulse methotrexate in rheumatoid arthritis. Clinical and immunologic effects in a randomized, double-blind study. *Ann Intern Med* 1985; 103: 489-496.

17) Tugwell P, Bennett K, Gent M. Methotrexate in rheumatoid arthritis. Indications, contraindications, efficacy, and safety. *Ann Intern Med* 1987; 107: 358-366.

18) Becerra F. Manejo de la artritis reumatoide con metotrexate. Evaluación preliminar en 50 pacientes [Management of rheumatoid arthritis with methotrexate. Preliminary evaluation in 50 patients]. *Bol Asoci Peru Rheum* 1987; 7: 2-6.

19) Weinblatt ME, Polisson RP, Blotner SD, et al. The effects of drug therapy on radiographic progression of rheumatoid arthritis. Results of a 36-week randomized trial comparing methotrexate and auranofin. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 613-619.

20) López-Méndez A, Daniel WW, Reading JC, Ward JR, Alarcón GS. Radiographic assessment of disease progression in rheumatoid arthritis patients enrolled in the Cooperative Systemic Studies of the Rheumatic Diseases Program randomized clinical trial of

- methotrexate, auranofin, or a combination of the two. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 1364-1369.
- 21) Sany J, Kaliski S, Couret M, Cuchacovich M, Daures J. Radiologic progression during intramuscular methotrexate treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1990; 17: 1636-1641.
  - 22) Harel L, Wagner-Weiner L, Poznanski AK, Spencer CH, Ekwo E, Magilavy DB. Effects of methotrexate on radiologic progression in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 1370-1374.
  - 23) Fries JF, Williams CA, Ramey D, Bloch DA. The relative toxicity of disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 297-306.
  - 24) McKendry RJR, Dale P. Adverse effects of low dose methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993; 20: 1850-1856.
  - 25) Mielants H, Veys EM, Van der Straeten C, Ackerman C, Goemaere S. The efficacy and toxicity of a constant low dose of methotrexate as a treatment for intractable rheumatoid arthritis: An open prospective study. *J Rheumatol* 1991; 18: 978-983.
  - 26) Kremer JM, Alarcón GS, Lightfoot RW, Jr., et al. Methotrexate for rheumatoid arthritis. Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 316-328.
  - 27) Alarcón GS, Koopman WJ, McCarty MJ. Nonperipheral accelerated nodulosis in a methotrexate-treated rheumatoid arthritis patient. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 132-133.
  - 28) Gispén JG, Alarcón GS, Johnson JJ, Acton RT, Barger BO, Koopman WJ. Toxicity to methotrexate in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1987; 14: 74-79.
  - 29) Alarcón GS, Tracy IC, Blackburn WDJ. Methotrexate in rheumatoid arthritis. Toxic effects as the major factor in limiting long-term treatment. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 671-676.
  - 30) Buchbinder R, Hall S, Sambrook PN, et al. Methotrexate therapy in rheumatoid arthritis: A life table review of 587 patients treated in community practice. *J Rheumatol* 1993; 20: 639-644.
  - 31) Walker AM, Funch D, Dreyer NA, et al. Determinants of serious liver disease among patients receiving low-dose methotrexate for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 329-335.
  - 32) Alarcón GS, Kremer JM, Macaluso M, et al. Methotrexate-lung toxicity in rheumatoid arthritis: A multicenter, case-control study. *Arthritis Rheum* 1995; 38: S205(Abstract)
  - 33) Marlicic M, Davis M, Gall EP. Megaloblastic pancytopenia in a patient receiving concurrent methotrexate and trimethoprim-sulfamethoxazole treatment. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 133-135.
  - 34) Basin KS, Escalante A, Beardmore TD. Severe pancytopenia in a patient taking low dose methotrexate and probenecid. *J Rheumatol* 1991; 18: 608-610.
  - 35) Gutierrez-Ureña S, Molina JF, García CO, Cuéllar ML, Espinoza LR. Pancytopenia secondary to methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 272-276.
  - 36) Berthelot J, Maugars Y, Hamidou M, et al. Pancytopenia and severe cytopenia induced by low-dose methotrexate. Eight case-reports and a review of one hundred cases from the literature (with twenty-four deaths\*). *Rev Rheum* 1995; 62: 477-486.
  - 37) Weinblatt ME, Fraser P. Elevated mean corpuscular volume as a predictor of hematologic toxicity due to methotrexate therapy. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 1592-1596.
  - 38) Ahern MJ, Kevat S, Hill W, Hayball PJ, Harley H, Hall P. Hepatic methotrexate content and progression of hepatic fibrosis: preliminary findings. *Ann Intern Med* 1991; 50: 477-480.
  - 39) Phillips CA, Cera PJ, Mangan TF, Newman ED. Clinical liver disease in patients with rheumatoid arthritis taking methotrexate. *J Rheumatol* 1992; 19: 229-233.
  - 40) Shergy WJ, Polissón RP, Caldwell DS, Rice JR, Pisetsky DS, Allen NB. Methotrexate-associated hepatotoxicity: retrospective analysis of 210 patients with rheumatoid arthritis *Am J Med* 1988; 85: 711-774.
  - 41) White-O'Keefe QE, Fye KH, Sack KD. Methotrexate and histologic abnormalities: A meta-analysis. *Am J Med* 1991; 70: 711-716.
  - 42) Aponte J, Petrelli M. Histopathologic findings in the liver of rheumatoid arthritis patients treated with long-term bolus methotrexate. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 1457-1464.
  - 43) Kremer JM, Alarcón GS, Alexander RW, et al. Methotrexate lung toxicity: Clinical features of thirty-seven cases from seven rheumatology practices. *Arthritis Rheum* 1995; 38: S205(Abstract)
  - 44) Cook NJ, Carroll GJ. Successful reintroduction of methotrexate after pneumonitis in two patients with rheumatoid arthritis *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 272-274.
  - 45) Leduc D, De Vuyst P, Lheureux P, Gevenois PA, Jacobovitz D, Yernault JC. Pneumonitis complicating low-dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis Discrepancies between lung biopsy and bronchoalveolar lavage findings. *Chest* 1993; 104: 1620-1623.
  - 46) Segal R, Caspi D, Tishler M, Fishel B, Yaron M. Accelerated nodulosis and vasculitis during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis *Arthritis Rheum* 1988; 31: 1182-1185.
  - 47) Jeurissen MEC, Boerbooms AMT, Van de Putte LBA. Eruption of nodulosis and vasculitis during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis *Clin Rheumatol* 1989; 8: 417-418.
  - 48) Jorizzo JL, White WL, Wise CM. Low-dose weekly methotrexate for unusual neutrophilic vascular reactions: Cutaneous polyarteritis nodosa and Behcet's disease. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 973-978.
  - 49) Blackburn WDJ, Alarcón GS. Impotence in three rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 1341-1342.
  - 50) Kozłowski RD, Steinbrunner JV, Mackenzie AH, Clough JD, Wilke WS, Segal AM. Outcome of first-trimester exposure to low-dose methotrexate in eight patients with rheumatic disease. *Am J Med* 1990; 88: 589-592.
  - 51) Milunsky A, Graef JW, Gaynor MFJ. Methotrexate-induced congenital malformations. *Pediatrics* 1968; 72: 790-795.
  - 52) MRC VS. Prevention of neural tube defects: Results of the medical research council vitamin study. *Lancet* 1991; 338: 131-137.
  - 53) Ellman MH, Hurwitz H, Thomas C, Kozloff M. Lymphoma developing in a patient with rheumatoid arthritis taking low dose weekly methotrexate. *J Rheumatol* 1991; 18: 1741-1743.
  - 54) Kingsmore SF, Hall BD, Allen NB, Rice JR, Caldwell DS. Association of methotrexate, rheumatoid arthritis and lymphoma: Report of 2 cases and literature review. *J Rheumatol* 1992; 19: 1462-1465.
  - 55) Bridges SLJ, López-Méndez A, Han KH, Tracy IC, Alarcón GS. Should methotrexate be discontinued before elective orthopedic surgery in patients with rheumatoid arthritis? *J Rheumatol* 1991; 18: 984-988.
  - 56) Perhala RS, Wilke WS, Clough JD, Segal AM. Local infectious complications following large joint replacement in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate versus those not treated with methotrexate. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 146-152.
  - 57) Sany J, Anaya J, Canovas F, et al. Influence of methotrexate on the frequency of postoperative infectious complications in patients with rheumatoid arthritis *J Rheumatol* 1993; 20: 1129-1132.
  - 58) Carpenter MT, West SG, Vogelgesang SA, Jones DEC. Postoperative joint infections in rheumatoid arthritis patients on methotrexate therapy. *Orthopedics* 1996; 19: 207-210.
  - 59) Wallace CA, Bleyer WA, Sherry DD, et al. Toxicity and serum levels of methotrexate in children with juvenile rheumatoid arthritis *Arthritis Rheum* 1989; 32: 677-681.

- 60) **Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, et al.** Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A. - U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1992; 326: 1043-1049.
- 61) **Morgan SL, Baggott JE, Aitz-smith M.** Folate status of rheumatoid arthritis patients receiving long-term, low-dose methotrexate therapy. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 1348-1356.
- 62) **Morgan SL, Baggott JE, Vaughn WH, et al.** The effect of folic acid supplementation on the toxicity of low-dose methotrexate with leucovorin (folinic acid) in the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 9-18.
- 63) **Stenger AAME, Hourman PM, Bruyn GAW.** Does folate supplementation make sense in patients with rheumatoid arthritis treated in methotrexate. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 1019-1020.
- 64) **Shiroky JB, Neville C, Esdaile JM, et al.** Low-dose methotrexate with leucovorin (folinic acid) in the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 795-803.
- 65) **Singer JM, Plotz CM.** The latex fixation test. I. Application to the serologic diagnosis of rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1956; 21: 888-892.
- 66) **Morgan SL, Alarcón GS, Krumdieck CL.** Folic acid supplementation during methotrexate therapy: It makes sense. *J Rheumatol* 1993; 20: 929-930.
- 67) **Gulko PS, Tracy IC, Baum SK, Hsu W, Morgan SL, Alarcón GS.** Practice patterns in the use of supplemental folic acid in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Rev Brasil Rheumatol* 1994; 34: 235-238.
- 68) **Cash JM, Swain M, Di Bisceglie M, Wilder RL, Crofford LJ.** Massive intrahepatic hemorrhage following routine liver biopsy in a patient with rheumatoid arthritis treated with methotrexate. *J Rheumatol* 1992; 19: 1466-1468.
- 69) **Arias JM, Morton KA, Albro JE, et al.** Comparison of methods for identifying early methotrexate-induced hepatotoxicity in patients with rheumatoid arthritis. *J Nucl Med* 1993; 34: 1905-1909.