

11227  
201/12



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL GENERAL DR. DARIO FERNANDEZ  
I. S. S. S. T. E.

TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE  
CON METHOTREXATE A DOSIS BAJAS  
SEMANALES

**TESIS DE POSTGRADO**

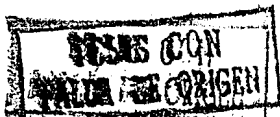
PARA OBTENER EL TITULO DE  
E S P E C I A L I S T A    E N :  
M E D I C I N A    I N T E R N A  
P R E S E N T A :  
DRA. ALMA DELIA BULAS SANCHEZ



MEXICO, D. F.

1987

DR. MANUEL OROZCO ROMO  
PROF. TITULAR DEL CURSO





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

## I N D I C E

|                                 | Página |
|---------------------------------|--------|
| INTRODUCCION .....              | 1      |
| GENERALIDADES .....             | 3      |
| Epidemiología .....             | 3      |
| Patogenesis.....                | 4      |
| MANIFESTACIONES CLINICAS .....  | 8      |
| Lesiones articulares .....      | 8      |
| Lesiones extraarticulares ..... | 14     |
| CRITERIOS DIAGNOSTICOS .....    | 29     |
| CLASIFICACION FUNCIONAL .....   | 31     |
| TRATAMIENTO .....               | 32     |
| TERAPIA MEDICA.....             | 36     |
| Salicilatos .....               | 36     |
| Drogas de segunda línea .....   | 37     |
| Corticoides.....                | 39     |
| RECURSOS QUIRURGICOS .....      | 40     |
| METHOTREXATE .....              | 43     |
| Farmacología clínica .....      | 45     |
| Efectos tóxicos.....            | 48     |
| MATERIAL Y METODOS .....        | 52     |
| RESULTADOS .....                | 55     |
| DISCUSION .....                 | 60     |
| GRAFICAS .....                  | 63     |
| BIBLIOGRAFIA .....              | 81     |

## INTRODUCCION

Artritis reumatoide es la enfermedad articular crónica inflamatoria más frecuente e invalidante, su tratamiento a base de reposo terapia física, antiinflamatorios no hormonales, drogas inductoras de remisión (sales de oro, penicilamina y cloroquinas) y dosis bajas de corticoides hacen posible en la mayor parte de los casos el control y/o la remisión de la enfermedad, sin embargo aún queda un grupo grande de pacientes que no responden a las medidas anteriores, con persistencia de los síntomas y usual progresión a diferentes grados de invalidez. A este punto las elecciones terapéuticas se han limitado al uso de drogas inmunosupresoras.

La azathioprina a dosis bajas demostró ser tan útil como las sales de oro y penicilamina, no obstante su uso a largo plazo en pacientes sometidos a transplante renal muestra un marcado incremento del riesgo de neoplasias, con una incidencia hasta del 5%, por lo anterior existe la necesidad de medicamentos alternativos con efectos benéficos significantes y ausencia de efectos tóxicos importantes.

El methotrexate (ácido 4 amino, 4 desoxy, n10 methylfolico) en una dosis semanal, ha sido usado extensamente en el tratamiento de pacientes con psoriasis, en los cuales se observó que la artritis psoriasica mejoraba notablemente.

(2)

En comparación con la azathioprina y ciclofosfami-  
da, el methotrexate raramente se asocia con aplasia medular,  
o con incremento en el riesgo de malignidad. Esta baja toxi-  
cidad y la observación de la mejoría de la artritis de la -  
psoriasis, alentó su experimentación en ciertos casos de ar-  
tritis reumatoide. (2)

El hecho de no haber reportes previos sobre el uso  
del methotrexate en población mexicana con artritis reuma-  
toide, así como los pocos efectos colaterales reportados mo-  
tivó a realizar el presente estudio.

## ARTRITIS REUMATOIDE

### GENERALIDADES

La artritis reumatoide es una enfermedad crónica - de etiología desconocida que afecta principalmente articulaciones pequeñas y grandes, generalmente en forma simétrica, y que con el tiempo puede llevar a la invalidez parcial o total, temporal o permanente.

Actualmente se le reconoce como una enfermedad generalizada crónica, en la que predominan los signos inflamatorios articulares y periarticulares. (1,4)

### EPIDEMIOLOGIA

La frecuencia en la población general en nuestro país no se ha determinado adecuadamente, dentro de los reportes mundiales significa el 1,55%. (4)

No parece haber predilección por ninguna raza, aunque la enfermedad se hace menos frecuente en los japoneses y en los esquimales de Alaska. El sexo tiene una clara predominancia femenina; las diferencias oscilan entre 3 a 9 mujeres por un hombre. (4)

La artritis reumatoide se da en cualquier clima.

Existe una forma de presentación antes de los 16 años y se ha llamado Artritis reumatoide juvenil; la mayor incidencia de la enfermedad está reportada entre los 35 y 55 años. (4)

Recientemente se ha observado una fuerte asociación entre el antígeno de histocompatibilidad HLA-D locus Dw<sup>4</sup> y artritis reumatoide, esto ha llevado a pensar que la enfermedad aparece en individuos susceptibles genéticamente al relacionarse con algún factor desencadenante probablemente ambiental, aunque no se ha logrado determinar si éste es un virus, bacteria o cualquier sustancia química.

## H I S T O R I A

La artritis reumatoide no se describió con claridad antes del siglo XIX, no fue sino hasta 1858, en que Sir Archibald Garrod utilizó por primera vez el término de artritis reumatoide. No existe referencia de la enfermedad, ni en la Biblia, ni en los trabajos de Shakespeare, ni en las pinturas de los clásicos de las escuelas flamencas, francesa, italiana o española. (3)

Por lo que se supone que la artritis reumatoide sea una dolencia moderna de la humanidad. (4)

## P A T O G E N E S I S

La alteración básica en la artritis reumatoide es de tipo inmunológico, sin embargo aún no ha sido posible determinar el origen de esta y para ello se han planteado diversas teorías.

### TEORIA VIRAL:

Adquisición de un nuevo virus

Emergencia de un virus endógeno

#### TEORIA AUTOINMUNE:

Expansión clonal primaria.

Expansión clonal secundaria a una alteración inmunológica.

#### TEORIA INMUNE BAJO CONTROL GENETICO

Incapacidad para eliminar al virus o controlar su replicación.

Generación de una respuesta inmune a un antígeno - del huésped más virus o a una proteína del huésped (14)

Todas las teorías virales se basan en la presencia de un virus en un terreno genéticamente dispuesto o predispuesto para la aparición de la enfermedad, ya que por ejemplo, el virus de la rubeola es capaz de provocar polisinovitis, sin embargo esta respuesta no continúa por sí sola.

Un estímulo antigénico inicial (virus, o gammaglobulina alterada, etc.) provoca la producción de anticuerpos dirigidos a la fracción constante (Fc) de la IgG, propiciando la activación de diversos factores plasmáticos, incluso - celulares que terminan en inflamación y destrucción del tejido articular. (1.14)

Por otro lado se ha pensado que sólo una alteración endógena sea la que provoca los cambios inmunológicos, como por ejemplo el que existan clones o pequeños grupos de linfocitos en personas sanas y que son capaces de atacar las articulaciones pero normalmente no alcanzan número suficiente para lograr dar manifestaciones clínicas de enfermedad, -



estos grupos celulares pueden adquirir propiedades paraneoplásicas y con ello lograr producir artritis reumatoide. (14)

Las teorías mencionadas se encuentran aún en fase de experimentación, tratando de lograr corroborarles.

La artritis reumatoide resulta de un importante fenómeno inflamatorio. Sus mecanismos son multifactoriales, - ya que la producción del factor o factores reumatoides (anticuerpos contra la Fc de la IgG) al unirse con el antígeno - provocan activación de la cascada del complemento ( C1r, C1s, C4, C2, C3, C5, C6, C7, C8, C9 ) o vía clásica. Es posible que se active también por la vía alterna iniciando desde C3.

Con la activación de C3 se libera una anafilotoxina que a su vez libera histamina, con el consiguiente aumento en la permeabilidad capilar y salida del líquido del intersticio.

Por otro lado C3b por inmunoadherencia favorece la fagocitosis. Al activarse C567 se forma una molécula que - tiene gran actividad quimiotáctica, atrayendo polimorfonucleares y estos a su vez fagocitan los complejos formados - por antígeno-anticuerpo, fibrina, DNA y anti DNA llamándose así célula AR, las cuales no son específicas de la artritis reumatoide, pero si son significativas para el diagnóstico. (1)

Los polimorfonucleares liberan gran cantidad de enzimas lisosómicas como colagenasas, proteasas, elastasas, peptidasas, catepsina E, todas ellas son las que provocan el daño tisular, propiciando inicialmente proliferación de las células de la capa superficial y a largo plazo se produce destrucción de los componentes articulares (1)

El virus o los mecanismos inmunológicos solos, hacen que los factores genéticos hagan susceptible la aparición de la Artritis reumatoide.

La alta frecuencia de HLA DR4 encontrada en los pacientes con artritis reumatoide, muestra que estos factores actúan en el sistema inmune.

Se puede presentar una incapacidad para eliminar al virus, o controlar su replicación. C en su defecto generar una respuesta inmune a un antígeno del huesped, o a un virus unido a una proteína del huesped (14)

Parece ser que la etiopatogenia de la artritis reumatoide está mediada por una respuesta inmune. El antígeno que parece desencadenar esta respuesta contra las articulaciones -- puede ser un agente infeccioso, una parte del huesped, o un virus. Aunque la causa exacta que origina esta enfermedad es desconocida.

## MANIFESTACIONES CLINICAS

### MANIFESTACIONES ARTICULARES

La artritis reumatoide se consideró antiguamente como una enfermedad exclusiva de las articulaciones; en la actualidad, se le reconoce como una enfermedad generalizada crónica, en la que predominan los signos inflamatorios articulares y periarticulares.

#### FORMA DE INICIO

La enfermedad puede tener varias formas de inicio: insidiosa, aguda, episódica, poliarticular y/o monoarticular.

#### INSIDIOSO:

Es el cuadro inicial más frecuente, se presenta -- aproximadamente en el 80% de los casos. Se inicia con dolor vago, generalmente localizado a una pequeña articulación de la mano y, sensación de tiesura o rigidez de las articulaciones y las extremidades. Esto es más intenso por las mañanas cuando el paciente despierta. Generalmente dura mas de media hora y pueden pasar 2 ó más horas antes de que el paciente se sienta suficientemente flexible para iniciar actividades fisicas de la vida diaria.

Al iniciarse la enfermedad, los datos clínicos de dolor, calor, aumento de volumen local y limitación del movimiento, pueden afectar una o varias articulaciones. Sin embargo, antes de que desaparezcan completamente los síntomas en las articulaciones dañadas, otras empiezan a verse afectadas por el mismo proceso. (1.4)

#### AGUDA:

Este cuadro ocurre en el 10 a 20% de los pacientes; se presenta con dolor e inflamación súbita en múltiples articulaciones, acompañadas de calofrío, febrícula y postración.

En esta forma de la enfermedad, predominan los signos generalizados, anemia y leucocitosis. El paciente se encuentra encamado no sólo por el dolor articular, sino por las manifestaciones generales de la enfermedad reumatoide. (4)

#### EPISODICA:

Este cuadro inicia con dolor, aumento de volumen y rigidez, que aparecen en una o varias articulaciones durando algunos días o pocas semanas y después de semanas o meses.

La exploración cuidadosa mostrará algún signo de -- inflamación residual en la articulación, durante el periodo -- asintomático.

Conforme pasa el tiempo, el dolor y la inflamación se vuelven a presentar y se hacen persistentes; afectan muchas articulaciones y los signos y síntomas se hacen más característicos de artritis reumatoide. (4)

#### POLIARTICULAR:

En más del 90% de los pacientes adultos el principio es poliarticular; afecta fundamentalmente las articulaciones pequeñas de manos y pies, así como las articulaciones -- grandes, especialmente las rodillas. La artritis reumatoide, tiende a ser simétrica, afectando las mismas articulaciones -- en forma bilateral y generalmente con la misma intensidad.

Aunque al principio cualquier articulación puede ser afectada, en el curso de unas semanas las pequeñas articulaciones de las manos y los pies seguramente se encontrarán alteradas. Una vez que la articulación está inflamada, esta persistirá varias semanas. Puede haber adolorimiento muscular, sin datos objetivos de inflamación articular, en cualquier parte del cuerpo. (1.4)

#### MONOARTICULAR:

En este caso la inflamación ocurre en una sola articulación; la cual se encuentra aumentada de volumen y dolorosa durante algún tiempo. La exploración y el interrogatorio adecuado demostrarán con frecuencia anormalidades en otras articulaciones aparentemente asintomáticas.

En esta forma de inicio, la enfermedad puede permanecer localizada a una articulación por mucho tiempo, excepcionalmente pasan más de 6 meses sin que otra articulación se vea afectada. (1.4)

Cualquiera que sea la forma de inicio, la enfermedad evolucionará, mas o menos rapidamente a las formas clínicas características que cursan con exacerbaciones y remisiones.

Las manifestaciones clínicas características son: la inflamación de las articulaciones, particularmente de las manos, dedos, rodillas y muñecas, con distribución simétrica, con tendencia a ataques sucesivos y progresivos de muchas articulaciones.

## LESIONES ARTICULARES EN EXTREMIDADES SUPERIORES

El ataque temprano en las manos, puede ser peculiar; está constituido por inflamación fusiforme de las articulaciones interfalángicas proximales, también inflamación de las metacarpofalángicas y de las muñecas. El aumento de volumen se acompaña de dolor y limitación de los movimientos, además de la rigidez matutina!

Las manos se encuentran calientes y sudorosas; más tarde aparece atrofia de los músculos interoseos, disminuye la fuerza de prensión y el paciente no puede empuñar firmemente. (1.4)

La enfermedad progresiva en las articulaciones interfalángicas proximales puede evolucionar hacia la deformación en "cuello de cisne", con hiperextensión y desplazamiento del aparato tendinoso extensor, o a la contractura en flexión y a la anquilosis.(1)

En las articulaciones metacarpofalángicas, la enfermedad evoluciona hacia la subluxación en sentido cubital y palmar, con desviación de los dedos; Al principio es corregible por la extensión, pero después ocurre tanto en flexión como en extensión.

Las muñecas se afectan en forma prominente, perdiendo rápidamente su capacidad de extensión (4)

Los codos a menudo son afectados, desarrollando rápidamente contracturas de flexión. Afortunadamente los hombros raramente son afectados.(4)

Las articulaciones acromioclaviculares a menudo - también son afectadas por la enfermedad, y son causa muy común de dolor en el área de los hombros.(4)

Las articulaciones temporomandibulares y esternoclaviculares se afectan raramente.(4)

## LESIONES ARTICULARES EN EXTREMIDADES INFERIORES

El 85% de los pacientes presentan ataque temprano en los pies. En general, las articulaciones metatarsofalángicas son las primeras que presentan dolor y se inflaman.

Debido a la elongación de los ligamentos que mantienen al pie, las cabezas metatarsianas empiezan a separarse y a hacerse prominentes hacia la planta, con producción de callos dolorosos en estas áreas.

La inflamación del antepie produce contracturas de los tendones contiguos, que llevan tanto a la formación de - "dedos de martillo" como de hallux valgus.(1.4)

El dolor en la parte posterior del talón se debe - con frecuencia, a la tendinitis del Aquileo o a bursitis retro calcánea. El dolor de la parte baja del talón generalmente se debe a inflamación de la fascia plantar.(1)

Las articulaciones de las rodillas se encuentran - comúnmente afectadas. Se desarrolla laxitud de los ligamentos colaterales medidos y de los ligamentos cruzados.(4)

La cadera puede afectarse, aunque afortunadamente no es común.(4)

#### LESIONES ARTICULARES DE COLUMNA,

La columna cervical se afecta más frecuentemente - de lo que se reconoce. La manifestación clínica más común es la limitación en la rotación del cuello. Ocasionalmente la - subluxación de la articulación atlo-axial, puede causar compresión de la médula cervical y representar una urgencia quirúrgica.

El resto de la columna no se afecta comunmente, sin embargo Bywaters (4) ha demostrado que todas las articulaciones sinoviales pueden encontrarse afectadas, y en algunos pacientes las bursas interespinosas.

Las articulaciones cricoaritenoides ocasionalmente pueden afectarse y provocar disfonía,(4)

En síntesis, los síntomas y signos articulares son la característica clínica, pero no exclusiva de la artritis reumatoide.

Algunos de ellos pueden ser lo suficientemente peculiares para permitir hacer el diagnóstico de primera intención; sin embargo, en ocasiones el cuadro no es florido, entonces él médico deberá emplear métodos auxiliares que le permitan establecer el diagnóstico.



## MANIFESTACIONES EXTRAARTICULARES

### MANIFESTACIONES SISTEMICAS.

Aunque la enfermedad es predominantemente articular, ocasionalmente predominan las manifestaciones sistémicas, especialmente en la edad madura y en hombres viejos. Estas manifestaciones incluyen mialgias, fiebre, astenia, adinamia, y pérdida de peso.(7)

### NODULOS.

Cuando se buscan cuidadosamente, pueden hallarse en la tercera parte de los pacientes con artritis reumatoide establecida. La localización clásica es el olécranon, pero pueden aparecer en cualquier lugar de los tejidos subcutáneos. Generalmente se encuentran en los tendones, huesos, cuero cabelludo, pared abdominal, corazón, laringe, pulmones, pleura, peritoneo, cápsula esplénica y ojo. También se han descrito sobre el puente de la nariz y en el antehelix de la oreja.

En la artritis reumatoide la presencia de estos nódulos va asociada casi invariablemente con el hallazgo de titulaciones altas de factor reumatoide en suero, siendo el curso de la enfermedad en estos casos, menos favorable.(3)

## SISTEMA RETICULOENDOTELIAL

### GANGLIOS LINFATICOS.

No es raro hallar un aumento de tamaño en los ganglios linfáticos que drenan una articulación inflamada. En algún caso raro este aumento de volumen es tan importante que

llega a plantearse la posibilidad de una reticulosis o de una neoplasia secundaria. Una linfadenopatía generalizada se dá en muy pocas ocasiones y, en especial, en los niños con artritis reumatoide juvenil.

En el adulto este hallazgo debe hacer sospechar la posibilidad de una reticulosis, la cual se da con una frecuencia ligeramente superior en los enfermos con artritis reumatoide, que en la población general.(3)

#### SINDROME DE FELTY

En 1924 el Dr. A.Felty presentó este síndrome caracterizado por artritis reumatoide, esplenomegalia y leucopenia.(3)

Se observó además, un engrosamiento de los ganglios linfáticos superficiales y anemia en la mayoría de los enfermos. En algunas ocasiones podía existir además trombocitopenia.(3)

Es frecuente que curse con úlceras en las piernas; la causa se desconoce, aunque es posible que se deba a la presencia de anticuerpos específicos contra granulocitos.(1)

La esplenomegalia se presenta en un número pequeño de enfermos, y puede ser que el síndrome de Felty aparezca dentro de este grupo, en los cuales por algún motivo desconocido, el aumento del tamaño del bazo se asocia con hiperesplenismo.

Los enfermos con este síndrome tienden a tener altos títulos de factor reumatoide y antinuclear.(3)

Los estudios con cromo radioactivo muestran un aumento del secuestro de hematíes por el bazo engrosado. Después de la esplenectomía mejora la anemia, aumentan los neutrófilos y las plaquetas. La intervención tiene efecto variable sobre

la poliartritis y las úlceras de piernas.(3)

## VASCULITIS

### LESIONES INFLAMATORIAS DE LOS VASOS.

Consiste en una lesión inflamatoria difusa o moteada, con infiltración de células inflamatorias mononucleares - en la adventicia y porción externa de la media. Ocasionalmente puede coexistir necrosis fibrinoide. Clínicamente su curso pueden ser agudo o subagudo.

Curso agudo: en muchos aspectos semeja la poliartritis nodosa su pronóstico es malo para la vida. El paciente puede estar pirético, en ocasiones con púrpura y ulceraciones cutáneas. También puede desarrollarse una neuropatía periférica aguda.

Esta forma de la enfermedad suele conocerse con el nombre de "artritis reumatoide maligna". Existen algunos rasgos que se presentan con cierta frecuencia; nódulos subcutáneos, pericarditis, epiescleritis, células LE positivas y títulos altos de factor reumatoide.

Curso subagudo: en este tipo de arteritis inflamatoria la gravedad puede oscilar, desde ser asintomática hasta severa. Las formas ligeras son las más comunes. Estudios necropsícos muestran una frecuencia superior al 25%. No es rara la coexistencia de hallazgos patológicos de inflamación venosa, y existen pruebas de que la trombosis venosa y las embolias pulmonares son más frecuentes en los pacientes con artritis reumatoide.(3)

## LESIONES ARTERIALES NO INFLAMATORIAS.

La lesión arterial no inflamatoria es esencialmente una endoarteritis obliterante, en la cual la gran hiperplasia de la íntima ocluye la luz de los vasos o la estrecha lo suficiente - para predisponer la aparición de trombosis intraluminales.

La endoarteritis obliterante afecta principalmente las arterias digitales con la aparición de los siguientes síntomas clínicos.

Algunos pacientes desarrollan un fenómeno de Raynaud y lesiones cutáneas del pliegue ungueal, borde ungueal y pulpejo de los dos de los dedos de pies o manos, que presentan un -- aspecto hemorrágico. Puede aparecer gangrena de los dedos.(3.7)

Los dos tipos de lesiones arteriales descritos pueden coexistir en el mismo paciente:

### NEUROPATIA PERIFERICA

Muchos pacientes con arteritis desarrollan neuropatía periférica. La afectación es similar en hombres y mujeres.

La más común de las mononeuritis es el síndrome del - tunel carpiano. Es mas frecuente que se presente una neuropatía periférica simétrica. Los tipos mas frecuentes de esta -- última son:

- a) Neuropatía sensitiva distal. De buen pronóstico
- b) Neuropatía sensomotora fulminante. Con muy mal pro nóstico.

Ambas se encuentran asociadas con seropositividad, nó dulos y vasculitis.(7)

Es posible que el tratamiento corticoideo, los cambios bruscos en la dosificación, la cloroquina y las sales de oro, puedan dar origen en casos raros a la neuropatía periférica. (3.7)

#### MANIFESTACIONES CARDIACAS.

La afectación cardiaca es frecuente. Aunque en la inmensa mayoría de los casos, las alteraciones no tienen traducción clínica y se encuentra sólo en las necropsias.

Pueden encontrarse afectadas diversas estructuras:

**Pericardio:** En algunos casos puede presentarse una pericarditis aguda al inicio de la enfermedad, y en raras ocasiones puede desarrollarse pericarditis constrictiva. (3)

En el 40% de los pacientes que se realizó necropsia se encontró pericarditis adhesiva o granulomatosa.

**Miocardio:** El miocardio puede mostrar una inflamación intersticial idiopática, pudiendo verse también arteritis coronaria con pequeños infartos secundarios.

**Tejido de Conducción:** Si se encuentran infiltrados por tejido de granulación reumatoideos puede presentarse bloqueo de la conducción. (7)

Puede afectarse también los anillos valvulares aórtico y mitral.

## LESIONES OCULARES

La artritis reumatoide del adulto puede dar lugar a cinco manifestaciones oculares.

### Queratoconjuntivitis seca:

El síndrome de Sjogre caracterizado por xeroftalmia, xerostomia y artritis reumatoide.

Su frecuencia varia del 13 al 58.4%. Se presenta predominantemente en mujeres en una proporción de 9:1. La sequedad en la mucosa oral, puede llegar a producir ulceraciones, queilosis, disfagia, perdida del gusto, anosmia y perdida de peso.

En los ojos hay sensación de cuerpo extraño, fatiga visual, fotosensibilidad, y puede haber ulceraciones corneales y disminución de la agudeza visual. El examen ocular podrá revelar desepitelización corneal.(1)

### Epiescleritis:

Las manifestaciones clínicas de esta condición, son dolor ligero que puede ser intermitente, y un leve grado de infección ocular. La condición se resuelve casi siempre sin dejar una alteración ocular permanente, por lo que no es peligrosa para la visión.

Con frecuencia hay asociados rasgos de vasculitis, y muchos de los enfermos tienen nódulos y títulos altos de factor reumatoide.

Se han de efectuar con frecuencia medidas de la tensión intraocular, mientras el paciente este recibiendo el tratamiento corticoideo, debido al peligro del glaucoma.

#### Escleritis:

Aunque esta complicación es rara, clínicamente es importante porque puede llevar a una alteración visual grave o incluso a la ceguera.

La escleritis se presenta generalmente en forma insidiosa, pero en ocasiones el paciente puede tener un dolor intenso e intratable, no hay secreción, raramente hay edema de la conjuntiva, congestión vascular principalmente alrededor de la cornea. Todo el tracto uveal puede estar inflamado y pueden verse glóbulos de pus en la cámara anterior del ojo. Pueden formarse sinoquias por adherencias entre el iris y el cristalino con el riesgo consiguiente de desarrollar un glaucoma.

El tratamiento consiste en la instalación inmediata gotas oculares de corticoides, junto con la administración de atropina.

#### Scleromalacia perforans:

Rara vez un nódulo reumatoide puede aparecer en la esclerótica. Se presenta como una tumoración amarilla, indolora, generalmente en la mitad superior del ojo; con la necrosis y cicatrización del nódulo, se desarrolla la scleromalacia perforans; y a través del agujero que queda en la esclerótica puede verse el tracto uveal. Es posible que se agregue una infección secundaria, y llegar a ser necesaria una enucleación.

La iritis es rara en los pacientes con artritis reumatoide, probablemente ocurre con la misma frecuencia que en la población general.

Se ha reportado que los medicamentos utilizados en la artritis reumatoide pueden provocar alteraciones oculares. Los medicamentos que mas frecuentemente causan estas lesiones son la cloroquina y los esteroides.(7)

#### ALTERACIONES PULMONARES

La afectación pulmonar en la artritis reumatoide es frecuente. Los pulmones pueden afectarse de muy distintas formas en el curso de la enfermedad. Pueden aparecer las siguientes manifestaciones:

##### PLEURESIA CON DERRAME.

Tanto la pleuresia como la artritis reumatoide son entidades comunes, ha sido difícil establecer con certeza la existencia de una asociación entre las dos; sin embargo, parece que ahora está establecida firmemente la existencia de esta asociación.

Los varones de edad avanzada son los mas propensos a presentar esta complicación.(4)

El derrame suele ser de tamaño moderado y puede ser bilateral, los enfermos que lo presentan tienden a tener una artritis reumatoide mas grave, que se manifiesta por la presencia de nódulos subcutaneos. Los síntomas clínicos son dolor pleural y disnea. La aspiración suele mostrar un líquido amarillento con una densidad superior a 1015. La concentración de proteínas suele ser superior a los 33 X 100 ml. y el número de células oscila entre 1000 y 5000 X mm<sup>3</sup>; en algunos casos suelen predominar los linfocitos, y en otros los polimorfonucleares. En ocasiones puede hallarse factor reumatoide en el líquido pleural, así como concentraciones de glucosa inferiores a los 40 mgr. Parece ser que existe un bloqueo a la entrada de glucosa de la corriente sanguínea en la cavidad pleural, posiblemente relacionado con el engrosamiento pleural reumatoide.



La biopsia pleural en algunos pacientes muestra un tejido de granulación reumatoide, mientras que en otros existen adherencias pleurales, y las alteraciones son inespecíficas.

El tratamiento consiste en la aspiración del derrame si es importante.(3)

#### NEUMONITIS

Las manifestaciones pulmonares agudas no se reconocen como tales, con frecuencia, y se presume que son de naturaleza inflamatoria. Se presentan con fiebre y tos. El colapso pulmonar es un hallazgo destacado y puede ser evidente tan to clínica como radiológicamente. La expectoración es mínima. Esta condición puede asociarse con pleuropericarditis.

El paciente puede estar gravemente enfermo y el tratamiento corticoide puede en ocasiones, salvarle la vida.

Enfermedad respiratoria por S. Sjogren.

Las infecciones pulmonares se han encontrado con mas frecuencia en pacientes con artritis reumatoide y síndrome de Sjogren.

Las glándulas submucosas de la laringe, traquea y bronquios se puede encontrar infiltrada con linfocitos y células plasmáticas con la consiguiente atrofia y la presencia de disfonía, tos persistente y dificultad para expectorar. Lo cual conlleva a neumonitis recurrentes y atelectasias.(7)

## FIBROSIS PULMONAR INTERSTICIAL CRONICA

Esta complicación es por fortuna rara, puesto que cuando se presenta su pronóstico es grave y frecuentemente fatal. - Suele afectar a los varones, siendo la edad promedio alrededor de los 50 años.

El síntoma que predomina es la disnea, que se hace progresiva. Los estudios de la función pulmonar muestran una capacidad vital disminuida y una alteración de la transferencia gaseosa alveolo capilar. El pronóstico no es bueno, siendo la intensidad de la disnea la mejor indicación de la extensión de las lesiones pulmonares, y del pronóstico. La muerte se produce por fallo respiratorio y por hipoxia.(3)

La condición pueden ser detectada por vez primera al practicar una radiografía rutinaria de torax, en la que se aprecia un sombreado quístico, retículo-nodular o reticular, bilateral difuso. Histologicamente existe una proliferación del tejido fibroso intersticial alrededor de los pequeños bronquiolos y en las paredes alveolares, las cuales se engruesan alterandose así la transferencia gaseosa. En los espacios intersticiales se ve un infiltrado de linfocitos y células plasmáticas.(3)

La fibrosis puede ser intensa y dar lugar a una distorsión de los bronquios, siendo similar al Síndrome de Hamman - Rich.

El riesgo de aparición de tumores pulmonares malignos está aumentando en la fibrosis pulmonar intersticial reumatoide crónica, la mayoría de ello carcinomas de células alveolares.

Se ha sugerido la posibilidad de que un mecanismo - de inmunidad explicara esta complicación, porque se ha visto que inyectando antisuero pulmonar se puede producir una fibrosis pulmonar intersticial. Se ha sugerido que los complejos intermedios de baja solubilidad en vitro, podrían precipitar - en los capilares pulmonares e iniciar la secuencia de alteraciones que llevarían a la fibrosis pulmonar.(3)

#### NODULOS PULMONARES

En la artritis reumatoide no es rara la aparición - de nódulos pulmonares, presentando un problema diagnóstico muy difícil. Se presentan invariablemente asociados a nódulos subcutaneos y comunmente perifericos,(7)

La localización puede ser subpleural; y la cavitación en la pleura puede dar lugar a un derrame, o a un pioneu motorax. Otras complicaciones son la rotura en un bronquio o la infección secundaria tuberculosa.(7)

#### SINDROME DE CAPLAN.

Esta condición fue descrita por primera vez en 1953 por el médico británico Anthony Caplan. Consiste en la presencia de nódulos reumatoides en los pulmones con neumoconiosis - que pueden preceder a la aparición de la artritis.

La incidencia del síndrome varía en las diferentes partes del mundo. Es bastante común en Inglaterra. y rara en Estados Unidos.

El síndrome aparece típicamente en los mineros de carbón que sufren artritis reumatoide. La asbestosis y otras enfermedades pulmonares ocupacionales pueden asociarse a este padecimiento.

El examen radiológico pulmonar muestra múltiples opacidades redondeadas bien definidas, cuyo diámetro varia entre 0.5 y 5 cm. esparcidas por ambos pulmones. Existe tendencia a la calcificación y cavitación de estas opacidades.

Las opacidades pueden aparecer de forma súbita; antes, durante o después del comienzo de la artritis. Se pueden acompañar ocasionalmente de derrame pleural.(3)

#### ALTERACIONES HEMATOLOGICAS

##### ANEMIA NORMOCITICA E HIPOCROMICA.

La anemia es frecuente en la artritis reumatoide, - pero rara vez es grave. La causa de la misma puede deberse a la incorporación deficiente del hierro a la hemoglobina por enfermedad crónica de los normoblastos, por atrapamiento del hierro en el sistema reticulo endotelial, por insuficiencia - en la absorción del hierro en el tubo gastrointestinal, por - transtornos de inervación propioceptivo o a una miosistis que causan una disminución en el hierro serico: Sin embargo, no se corrige con la administración de hierro. Existe una correlacion entre el grado de anemia y la gravedad de la enfermedad. Por lo general, la médula es normoblastica y ligeramente hipocelular.(1.3)

##### ANEMIA CROCITICA

Su frecuencia en este padecimiento es superior a - la de la población general. Cuando la anemia es grave suele

ser debido a una anemia perniciosa.

Sin embargo, no existen pruebas de una asociación entre anemia perniciosa y artritis reumatoide, ni se encuentra con mayor frecuencia autoanticuerpos de las células parietales gástricas en los pacientes con la enfermedad.

En cualquier paciente con artritis reumatoide que presente anemia megaloblastica, debe buscarse la posible existencia de una deficiencia de vitamina B 12 y ácido fólico, y recibir un tratamiento adecuado.(3)

#### HIPERVISCOSIDAD DEL SUERO.

Es consecutiva al aumento de gammaglobulinas, principalmente las de peso molecular mas elevado, como la inmunoglobulina M, lo cual ocurre cuando hay títulos elevados de factor reumatoide.

Cuando aumenta por arriba de 4, puede causar hemorragia retiniana gingival, cutanea o nasal, nistagmus, cefalea, neuropatia periferica dolor abdominal, insuficiencia cardiaca o infarto intestinal.

Este síndrome no es frecuente y cuando ocurre puede requerir de plasmáferesis.(1)

#### OTRAS ALTERACIONES HEMATOLOGICAS,

Incluyen el aumento de productos de degradación de fibrina, y disminución de complemento hemolítico en suero, principalmente a expensas de las fracciones C4 y C3.

En aproximadamente 50% de los pacientes con artritis reumatoide se encuentra trombocitopenia que excede a las 400 000 x mm<sup>3</sup>; sin embargo la agregación plaquetaria está retardada.(1)

#### SISTEMA MUSCULO ESQUELETICO.

##### MUSCULOS

La biopsia de los músculos estriados muestra una vasculitis en el 10% aproximado de los enfermos; es una lesión distintiva la presencia de agregaciones focales de linfocitos. Las lesiones no parecen tener repercusión clínica y las enzimas musculares, crea tinfosfoquinasa, aldolasa y aminotransferasa son normales.

La atrofia muscular se presenta con bastante rapidez en la artritis reumatoide y es secundaria a la falta de uso de las articulaciones; en ocasiones puede ser marcada, sin guardar proporción con el grado de artritis.

##### HUESOS

La osteoporosis generalizada en un efecto secundario bien conocido de los corticoides; pero la misma se presenta también en pacientes con artritis reumatoide que nunca los han recibido.

El 25% de los pacientes con esta enfermedad presentan osteoporosis vertebral. Las consecuencias de la misma pueden ser fracturas óseas después de un traumatismo mínimo, y hundimientos vertebrales con dolores radiculares o sin ellos.

##### ALTERACION GASTROINTESTINAL

La xerostomia es quizás la manifestación más común de la artritis reumatoide en el aparato gastrointestinal. Es manifestación del síndrome de Sjogren.

En algún caso raro puede producirse una perforación intestinal secundaria a un infarto por arteritis.(3)

No existen pruebas de disfunción del intestino delgado en la artritis reumatoide, y la histología de la mucosa yeyunal, después de la biopsia de intestino delgado es normal.

La amiloidosis secundaria puede afectar al aparato gastrointestinal.

La afectación hepática suele aparecer en los casos con amiloidosis secundaria, pero una afectación clínica neta no se ve en la artritis reumatoide.(3)

#### ALTERACION RENAL.

Aunque pueden encontrarse alteraciones de la función renal, tales como albuminuria, en un gran número de pacientes durante toda la vida, las alteraciones importantes de la función renal suelen ser raras. La pielonefritis crónica es la causa más frecuente de nefropatía en estos enfermos, la arteritis renal es extremadamente rara

En las necropsias se ha descrito, en los pacientes con artritis reumatoide una proliferación endotelial del glomérulo renal.

## CRITERIOS DIAGNOSTICOS

En una gran cantidad de pacientes es difícil lograr hacer el diagnóstico de Artritis reumatoide en forma temprana, debido a la gran cantidad de formas de presentación y a lo va-  
riado de su evolución, y por ello la Asociación Americana de Reumatología formuló una serie de criterios diagnosticos que a continuación se mencionan:

- 1.- Rigidez matutina
- 2.- Dolor al movimiento en por lo menos una articulación.
- 3.- Flogosis (sinovitis ó líquido o ambos, no solamente osteofitos) en por lo menos una articulación y en forma continuada durante por lo menos 6 semanas.
- 4.- Flogosis de por lo menos una segunda articulación - con intervalo entre la primera y la segunda de no más de 3 meses.
- 5.- Flogosis articular simétrica, con compromiso simultáneo de la misma articulación en el lado opuesto, con excepción de las interfalángicas distales.
- 6.- Nódulos subcutáneos sobre las prominencias óseas, - en superficies extensoras o en regiones yuxtaarticulares.
- 7.- Alteraciones radiológicas características de artritis reumatoide (deben incluir por lo menos osteoporosis en la cercanía de las articulaciones afectadas y no solamente cambios degenerativos). Sin embargo, estos no excluyen el diagnóstico de artritis reumatoide.
- 8.- Presencia de factor reumatoide (por cualquier método con menos de 5% de posibilidad en controles normales.
- 9.- Cóagulo de mucina pobre en líquido sinovial.



- 10.- Cambios histológicos característicos en la membrana sinoviál con tres o más de los siguientes: proliferación de las células sinoviales superficiales, infiltrado linocitario o plasmocitario, hipertrofia de vellosidades, depósito de fibrina y focos de necrosis celular.
- 11.- Alteraciones histológicas características en nódulos: focos granulomatosos con zonas centrales de necrosis, rodeado de proliferación de células fijas, fibrosis periférica e infiltrado inflamatorio perivascular.

En base a los criterios mencionados se diagnostica:

- 1) Artritis reumatoide clásica. Cuando se reúnen por lo menos 7 criterios, y si las manifestaciones articulares, incluyendo la inflamación han sido contínuas durante por lo menos 6 semanas.
- 2) Artritis reumatoide definida. Cuando se reúnen por lo menos 5 criterios, con duración total de los síntomas articulares e inflamación contínua de por lo menos 6 semanas.
- 3) Artritis reumatoide probable. Requiere por lo menos de 3 criterios y un mínimo de 4 semanas de duración de la sintomatología articular.
- 4) Artritis reumatoide posible. Requiere de 2 criterios, con duración de por lo menos 3 semanas. Sin embargo, esta categoría ha demostrado tener poco valor en los estudios de poblaciones.

## CLASE FUNCIONAL

La capacidad funcional de los pacientes reumatoides puede a grandes rastos, dividirse como sigue:

### CLASE I.

Remisión o capacidad de desarrollar actividades normales.

### CLASE II.

Restricción moderada, pero con capacidad para actividades normales.

### CLASE III.

Restricción considerable, incapacidad para llevar a cabo la mayoría de las tareas de su ocupación - usual o del cuidado de sí mismo.

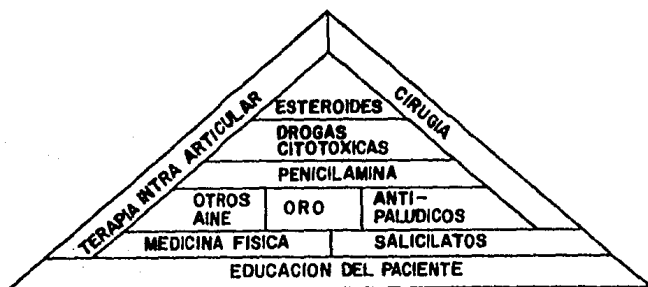
### CLASE IV.

Incapacidad o restricción a la cama o a una silla de ruedas.

Los estudios de la historia natural de la enfermedad revelan que al cabo de 10 ó 15 años, pocos pacientes realizarán muy pocas actividades, pero la mayoría serán capaces. Una buena aproximación sería: Clase I 15%, Clase II 40%, Clase III 30%, Clase IV 15%. (4)

## TRATAMIENTO

Los pacientes con artritis reumatoide no solo sufren inflamación articular, sino que ésta conduce a trastornos de función y de alineamiento que pueden causar deformación. El dolor que puede ser continuo, la incapacidad que puede llegar a ser crónica, la depresión y otros trastornos emocionales -- que abaten a estos pacientes; los efectos secundarios del tratamiento con medicamentos, que no son pocos, y las manifestaciones generalizadas de la artritis reumatoide, que como se ha visto pueden ser graves, requieren cada uno de ellos de atención y consideración en el programa de manejo del paciente con artritis reumatoide.



RELACION DE LAS TERAPIAS EMPLEADAS EN LA PIRAMIDE DE TRATAMIENTO DE ARTRITIS REUMATOIDE.

Se ha propuesto una piramide en la que se muestran las modalidades que deben realizarse en el tratamiento de la artritis reumatoide. Así como la relación que existe entre cada una de las partes entre sí.

## EDUCACION DEL PACIENTE

Sin lugar a dudas, el elemento más importante en el manejo de la artritis reumatoide es la educación del paciente. La mayoría de los pacientes tienen sólo una vaga noción de lo que es la artritis reumatoide y como difiere de una artritis a otra.

Muchos pacientes creen erróneamente, que todos los pacientes con artritis reumatoide están destinados a ser inválidos; ignoran la tendencia de sus síntomas a remitir y exacerbarse espontáneamente, en ocasiones de un día a otro.

Así mismo se encuentra intensa depresión en todos estos pacientes, resultado del miedo e ignorancia a su enfermedad. Así como del poco juicio que tienen para determinar si su padecimiento está mejorando o empeorando.

El paciente deberá entender que la artritis reumatoide es una enfermedad crónica para toda la vida, la cual mediante una serie de medidas es posible controlar.

Sus tres metas reales son: el alivio de sus síntomas, la conservación de sus funciones articulares y un estilo de vida razonable.(4)

El paciente debe aprender a ignorar los cambios diarios y a pensar en razón de mejoría en semanas o meses.

## DESCANSO

Hay gran evidencia que sugiere que el descanso físico puede mejorar rápidamente una exacerbación aguda de artritis.

El tiempo necesario de descanso varía de su paciente a otro. Ocasionalmente el paciente activo previamente, desarrolla un miedo exagerado a quedar inválido, especialmente si nota que debe dejar su trabajo para guardar reposo en cama. - Por este motivo el programa de reposo de cada paciente, debe ser compatible con su personalidad. (4)

El grado de reposo físico varía de poco a absoluto, dependiendo de las circunstancias individuales, en general -- para los pacientes con enfermedad poco severa, dos a cuatro - horas de reposo por la tarde, cuando se inicia la fatiga, proporcionan suficiente descanso diario, y no interfieren en sus actividades profesionales.

El entumecimiento que sigue a los periodos de inmovilidad, no debe disuadir al paciente de guardar reposo; este fenómeno debe ser explicado extensamente a los pacientes.(4)

En cambio para los pacientes con enfermedad activa persistente de reciente inicio, son recomendables dos a tres semanas de hospitalización, la mayoría de los pacientes experimentan una mejoría en sus síntomas, ya que el hecho de estar encamados les permite conocer los programas terapéuticos que los profesionales de la salud tienen para su padecimiento. -- Así mismo aprenden a tomar sus medicamentos adecuadamente, y conocen la naturaleza de su enfermedad.(4)

#### TERAPIA FISICA.

La terapia física en el paciente con artritis reumatoide está encaminada a:

- 1.- Conservar el movimiento de las articulaciones.
- 2.- Prevenir la atrofia muscular.

- 3.- Disminuir al mínimo la deformidad.
- 4.- Proporcionar adecuado reposo sistémico.
- 5.- Disminuir al mínimo el trauma articular excesivo, - proporcionando reposo local.

Para llevar a cabo esta terapia, es necesario consultar con un especialista acerca del programa adecuado para cada paciente, siendo quizá lo más importante iniciarla tempranamente.

El periodo inicial del manejo conservador debe incluir un programa balanceado de descanso y ejercicios terapéuticos adecuados, los que se llevarán a cabo durante todo el tiempo de la enfermedad.

El paciente debe ser instruido de como debe mover suavemente cada una de sus articulaciones por lo menos una vez al día. Es mas fácil realizarlos después de un baño caliente, o de su ducha.

Debe instruírsele también de que a la hora de dormir, esto debe realizarlo en una posición lo más cercana a la anatomía.

Es importante también proporcionar el calzado indicado para los pacientes con artritis reumatoide, los cuales incluyen: altura de talón confortable- usualmente 1.5 a 2 pulgadas-. Una cuña mediana de cerca de un octavo de pulgada que corregirá la tendencia a la eversión, con barras en metatarso, que lo aproximarán a la suela del zapato, evitando la constante presión en las articulaciones metatrosfalangicas inflamadas.

Como la artritis reumatoide a menudo afecta a la es-  
pina cervical en ocasiones es necesario, indicar un collarín  
cervical con correas de Velcro para mantener el cuello fijo. -  
De ser necesario, debe indicarse el uso de muletas sobre todo  
cuando alguna de las extremidades inferiores ha sido inyecta-  
da recientemente con corticoesteroides.

## TERAPIA MEDICA

### SALICILATOS

La piedra angular del tratamiento farmacológico en -  
la artritis reumatoide son los salicilatos, preferentemente -  
la aspirina.

Un principio general de la terapia con aspirina es -  
aumentar gradualmente la dosis hasta provocar toxicidad y des-  
pués regresar a dosis mas tolerables.

Una dosis usual de inicio de tratamiento es la de -  
.9 grs de aspirina cuatro veces al día. La causa más común -  
del fracaso de la terapia con aspirina es la renuencia de los  
pacientes a tomarla como se les indica. La mayoría de ellos -  
piensa en la aspirina como un remedio casero. Por lo que el  
paciente debe ser informado que los salicilatos a grandes do-  
sis son antiinflamatorios, no sólo analgésicos, y que la dosis  
diaria debe tomarse por lo menos durante dos semanas, para -  
mantener niveles mayores que 20 mgr/dl antes de decidir su -  
eficacia. Sin esta precaución el paciente a menudo variará -  
la dosis día a día, dependiendo de sus síntomas.(4)

Un indicador de que se han obtenido niveles utiles  
estriba en la aparición de acufenos o hipoacusia, que de ser  
esporádicos, indican un nivel util de salicilatos, y de ser -  
continuos sugieren la conveniencia de reducir la dosis.

En general la dosis varía de 3 a 5 grs diarios, pudiendo administrarse con capa enterica o añadidos de bufer que disminuyan su efecto irritante en el estómago.(4)

A pesar de que los salicilatos son analgésicos, en ocasiones es necesario usar algún otro. En este caso se puede añadir al tratamiento, acetaminofen, propoxifeno. Estos dos últimos deben usarse cuidadosamente, ya que se ha reportado -- que causan dependencia.

#### DROGAS DE SEGUNDA LINEA.

Si después de 2 a 4 semanas de tratamiento con salicilatos a dosis terapéuticas, no ha habido suficiente mejoría, o si los salicilatos no son tolerados, otra droga antiinflamatoria no esteroide debe usarse.

El efecto de la mayor parte de estos farmacos suele ser rápido y los pacientes que no responden a uno pueden hacerlo con otro; por lo cual podrán irse probando en forma sucesiva, por periodos relativamente breves, hasta encontrar uno que de respuesta satisfactoria. En ocasiones no se obtiene resultado completo o suficiente con ninguno de ellos, debiendo recurrirse a otras medidas.(4)

Los antiinflamatorios no esteroides de utilidad en el manejo de la artritis reumatoide, son por orden de frecuencia en su utilización fenilbutazona, oxifenbutazona, indometacina, ácido flufenámico, ácido niflúmico, ibuprofen, naproxen, ketoprofen, diclofenac sodico, sulindac, fenbufén.(1.4)

La mayoría de los médicos debería conocer que los salicilatos interfieren con la absorción de algunos antiinflamatorios no esteroides, y que no hay contraindicación absoluta para usar dos de ellas al mismo tiempo; a pesar de que - -



la mayoría de estas drogas provocan irritación gastrointestinal. (4)

Puesto que los antiinflamatorios no esteroideos, no son más efectivos que los salicilatos, usualmente conviene empezar terapia con sales de oro o con drogas antipalúdicas.

La eficacia de las sales de oro en el tratamiento de la artritis reumatoide, ha sido comprobada. Sin embargo, debido a las reacciones secundarias que puede ocasionar, requiere de vigilancia estrecha. La otra es que la respuesta tarda en hacerse presente por lo que a menudo los pacientes renuncian a él sin haber obtenido sus beneficios. Es usual que se continúe usando salicilatos o antiinflamatorios no esteroides, con la terapia con sales de oro. (4)

La utilidad de los antipalúdicos en la artritis reumatoide es aceptada por algunos. Parece tener utilidad sobre todo en aquellos pacientes con células LE o anticuerpos anti-nucleares debido a que los diversos antipalúdicos tienden a acumularse en la cornea y en la retina, su empleo requiere -- examen oftalmológico periódico. La hidroxiclороquina parece causar menos problemas que la cloroquina. (1.4)

Mackarty sugiere el uso de antipalúdicos y sales de oro al mismo tiempo, sobre todo en aquellos con inflamación no controlada, y que muestran erosiones. La mayoría de los pacientes con erosiones son seropositivos, y requieren una terapia más energética.

La próxima droga a usarse en el tratamiento de la artritis reumatoide es la D-penicilamina. Incluso algunos reumatólogos la prefieren a las sales de oro; sin embargo la toxicidad de esta droga es alta, incluso fatal. Su indicación estaría en los casos que no han obtenido beneficio con otros

medicamentos o en los que por tener nódulos reumatoides, factor reumatoide con título muy alto, complemento bajo o datos de vasculitis, se estime que la alteración inmunológica es intensa.

Los pacientes con enfermedad activa, son candidatos de terapia inmunoreguladora. Se han empleado con éxito azatioprina, y ciclo fosfamida. La azatioprina parece ser la menos tóxica.(1.4)

#### TERAPIA CON CORTICOIDES

Los corticoesteroides por vía sistémica han sido -- puestos intencionalmente en último lugar en la pirámide de tratamiento. Estos medicamentos no son la solución al problema-terapéutico de la artritis reumatoide. De hecho, debido a que estos pacientes son extraordinariamente sensibles a los cambios en las dosis de esteroides, una vez iniciada su administración es muy difícil retirarselos. Los pacientes así tratados acaban teniendo el mismo grado de artritis, además de tener hipercortisonismo con sus propias y múltiples complicaciones.(1)

Se ha sugerido no prescribir mas de 7.5 mgr de prednisona o sus equivalentes por día. Como la vida media de la prednisona es corta (8 horas), los efectos supresivos en el eje - hipotalamo-pituitaria se evitan.

La única excepción es el paciente con un ataque agudo severo que cursa con gran dolor debido a la severidad de la inflamación en muchas articulaciones. Este cuadro agudo - puede ser revertido rápidamente, mediante la administración - de prednisona a dosis de 20 a 30 mgr diarios por 3 a 5 días,-

al mismo tiempo que se ajustan las dosis de salicilatos, se indica reposo absoluto y se inmovilizan las articulaciones.(4)

Otra de las excepciones para su uso son, el paciente con vasculitis secundaria.(1.4)

Localmente, es decir por vía intraarticular, en bur<sup>s</sup>as o vainas tendinosas, su administración está indicada cuando predomina algún problema local sobre el resto de las manifestaciones articulares. Deben ser limitados en número, y no deben ser motivo de que el paciente abuse de sus articulaciones.

#### RECURSOS QUIRURGICOS:

Cuando el paciente no ha sido manejado en forma correcta o cuando la enfermedad ha progresado a pesar del tratamiento adecuado se requiere del concurso de la cirugía.

Los recursos quirúrgicos actualmente disponibles, pueden dividirse en tres grupos:

- 1.- Profilacticos, incluyen los procedimientos encaminados a detener, en lo posible, el proceso destructivo.
- 2.- Reconstructivo: procedimientos destinados a reparar las estructuras destruidas por el proceso patológico y tiene como objetivo disminuir el dolor, aumentar la función y corregir la deformidad.
- 3.- De último recurso: incluye los procedimientos tendientes a disminuir el dolor.

#### MANOS:

En las articulaciones metacarpofalángicas se pueden realizar sinovectomias para evitar: desviación cubital, la deformidad en cuello de cisne de los dedos, la luxación de las falanges proximales y de los tendones extensores,

En las interfalángicas la sinovectomía evita deformidad en ojal o en boutonniere,

La desviación cubital de los dedos se corrige, mediante la tenotomía de los intrínsecos cubitales, y en casos avanzados, mediante su trasposición al lado radial.

Cuando las articulaciones metacarpofalángicas o interfalángicas proximales se encuentran destruidas, se recurre a la substitución con prótesis.

#### MUÑECAS:

La tenosinovectomía corrige las manifestaciones causadas por la compresión del nervio mediano. La tenosinovectomía dorsal temprana evita las rupturas tendinosas, de difícil tratamiento.

La artroplastia de la muñeca tiene aplicaciones restringidas en la artritis reumatoide, debido a que la artrodesis de resultados satisfactorios. Debe efectuarse en el grado de dorsiflexión que permita un mejor funcionamiento de la mano.

La artroplastia radiocubital distal se puede efectuar mediante la simple resección de la distal del cúbito. O bien mediante la resección de la porción distal y articular del extremo distal del cubito.

#### ARTICULACIÓN COXOFEMORAL:

En los últimos años, se han diseñado diversos tipos de prótesis totales con objeto de substituir los componentes - femoral y acetabular. Las de mejor diseño son las de Charnley Mueller y la Buckholtz. En ambas el elemento acetabular es de polietileno de alta densidad y el femoral de vitalio, titanio o acero inoxidable. La prótesis de Austin Moore tiene aplicación restringida a pacientes jóvenes con destrucción importante de la cabeza femoral e integridad de la cavidad acetabular, ya que esta debe ser capaz de soportar la presión del elemento metálico.

#### RODILLA:

La sinovectomía suele tener resultados satisfactorios. Cuando existe destrucción de uno de los platillos tibiales, puede recurrirse a una prótesis de plastillo tibial tipo Mc Intosh. Cuando ambos compartimentos se encuentran dañados, es necesario substituirlos con una prótesis total.

#### CODO:

La sinovectomía ofrece resultados satisfactorios en los casos incipientes. Cuando existen cambios destructivos en la porción radiohumeral, la resección de la cabeza radial resuelve el problema doloroso. La resección del codo permite movimientos prácticamente normales. Deja un codo débil e inestable, pero que para la actividad diaria es generalmente satisfactoria.

Otras articulaciones: los procedimientos artroplásticos para hombro y tobillo, están en fase de experimentación.

Las alteraciones del antepié que se acompañan de - luxación de las articulaciones metatarsofalángicas y de prominencia plantar de las cabezas de los metatarsianos, se resuelven satisfactoriamente, con la resección de las cabezas de los metatarsianos y plastia de la cápsula articular.

Sin embargo los resultados de la cirugía serían mas satisfactorios mientras mas temprano sea su aplicación.

En síntesis, los regímenes tratados, incluyendo reposo, ejercicios, salicilatos, antiinflamatorios no esteroides, antipalúdicos, penicilamina, corticoesteroides sistémicos y los sales e inmunosupresores, permiten el control de la mayoría de los pacientes con Artritis reumatoide. Sin embargo aún queda un grupo de estos con enfermedad activa y/o progresiva, lo que explica la investigación de nuevos métodos terapéuticos.

#### METHOTREXATE

Methotrexate es una droga antagonista del ácido fólico, inhibe reductasa de folato, coenzima necesaria para la formación de timidina; una de las bases indispensables para la formación de DNA.

Las células afectadas por la droga son únicamente - aquellas en proceso de sintetizar nuevo ENA. Se le conoce también con el nombre de ametopterine.(18)

#### HISTORIA

Ametopterine un análogo de ácido fólico fue reportado por primera vez en 1948 como productor de remisión temporal de leucemia aguda en niños.(15)

En 1962 un estudio de O' Brien presentó resultados preliminares del uso de methotrexate en pacientes con artritis psoriaésica. El medicamento suprimió tanto las lesiones dérmicas como la artritis, debido a las numerosas alteraciones que se presentaron (anorexia, nausea, leucopenia, trombocitopenia,

hemorragia de tracto digestivo, y una defunción por embolos - pulmonares) se concluyó que el methotrexate debía ser utilizado sólo en pacientes con enfermedad incapacitante que no respondían a tratamiento conservador.

En los primeros años de los 70' se describieron los efectos tóxicos del methotrexate en pacientes con psoriasis, - reportandose fibrosis y cirrosis hepática. (5)

En 1971 Weinstein y Frost administraron dosis de methotrexate en bolo semanal con intervalo de 12 horas X 3 dosis. Ellos se basaron en la reproducción cada 37 horas, de las células psoriásicas, así como en el efecto de ametofterine en la - síntesis de DNA durante la fase S del ciclo celular. Se estima que aproximadamente 50,000 pacientes con psoriasis fueron - tratados con methotrexate. (15)

En 1974 el 50% de los dermatólogos en los Estados -- Unidos usaban methotrexate en pacientes con psoriasis severa. (15).

En 1971 fue usado por primera vez el methotrexate en pacientes con artritis reumatoide. De 1971 a 1978, 32 pacientes con artritis reumatoide fueron tratados con methotrexate, a razón de 2.5 a 5.0 mgr cada 12 horas, en 3 dosis sucesivas - una vez a la semana. Todos los pacientes habian sido tratados previamente con sales de oro, y 12 habian recibido otra droga inmunosupresora.

Dos terceras partes de los pacientes mejoraron y disminuyó la eritrosedimentación. Quince pacientes continuaron la terapia de 1 a 5 años.

También en 1980 Wilke reportó mejoría en 6 pacientes con artritis reumatoide usando dosis similares de methotresate (15).

En 1983 Hoffmeister utilizó bajas dosis semanales de methotrexate en el tratamiento de 78 pacientes con artritis reumatoide. El 58% de los pacientes mostraron mejoría o remisión, usualmente después de 4 semanas de terapia. No se reportó ninguna toxicidad seria.

Es también en 1983 que se reporta la neumonitis como consecuencia del uso de methotrexate, aunque este hecho se conocía desde 1968.

Ha sido recientemente que se ha propuesto normas para el tratamiento con methotrexate en pacientes con psoriasis. Estas normas no existen para los pacientes con artritis reumatoide (15).

#### FARMACOLOGIA CLINICA DE DOSIS BAJAS DE METHOTREXATE EN EL TRATAMIENTO DE ARTRITIS REUMATOIDE.

Methotrexate (4 amino, 4 desoxy, N10 acido methyl folico) inhibe reductasa de folato previniendo la formación de --DNA.

#### BIOAVILIDAD:

Aunque la mayoría de los reportes indican que la bioavilidad del methotrexate a dosis menores de 30 mgr/m<sup>2</sup> es completa, se ha observado que hay variabilidad significativa entre cada individuo. Es posible que la comida afecte la bioavilidad de la droga, especialmente la leche, que la disminuye. Se ha reportado concentraciones de methotrexate entre 6 a 28.1 mgr/m<sup>2</sup> Y el tiempo para alcanzar su concentración máxima es de 1 a 5 horas (6).

Edelman comparó la administración IV e intramuscular de 10 mgr de methotrexate, y no encontró diferencia en la absorción entre estas dos vías.(20)



## DISPOSICION Y ELIMINACION

La mayoría de los reportes indican que el methotrexate desaparece del plasma en dos fases, sin embargo en una pequeña parte de pacientes, se presenta una tercera fase. En general la vida media es de 10.5 a 6.4 horas (6).

Se ha sugerido una activa excreción biliar de methotrexate, así como una significativa recirculación enterohepática en humanos. La excreción por vía biliar compensaría una disminución de la función renal. Este hecho es particularmente importante cuando se usan salicilatos, ya que estos disminuyen la función renal y esta vía de eliminación compensaría la eliminación del methotrexate.

Se ha determinado que los humanos que reciben 2-3 gr. de methotrexate, el 7 al 10% se va a transformar en 7-hidroximetotrexate el cual en bajas concentraciones inhibe muy poco a la reductasa de folato. También se han hecho experimentos en ratas y se ha observado que al administrarse 14 mgr de methotrexate, a las 5 horas el 26% del medicamento en hígado,-- corresponde a polyglutamatos de cadena larga. A las 24 horas se encuentra 92% de la droga en hígado en forma de polyglutamatos.(6)

El 70% de la droga se une a las proteínas para su transporte celular.

La excreción del methotrexate se realiza por vía urinaria en un 79.8 por ciento. El 1.3% aparece en heces fecales. Se ha postulado que algo de la droga se metaboliza por acción de bacterias en tracto digestivo, sin absorberse.

Se ha reportado que los salicilatos disminuyen la capacidad del methotrexate de unirse a las proteínas de un 70 -

a un 50% con lo cual baja la eliminación renal y aumenta el -  
volumen de distribución del methotrexate.(6)

Hendel y Nyfon calculan que la depuración del metho-  
trexate es constante cuando las concentraciones plasmáticas --  
persisten en 10 mgr X ml. A concentraciones mas altas provoca  
nefrotoxicidad.(6)

La cinetica del methotrexate es complicada, la droga  
se asocia con variaciones en su absorción, saturación, tiempo  
de distribución expresón. Y solo con un control estricto de -  
su eficacia y toxicidad se indica su uso.

## EFFECTOS TOXICOS DEL METHOTREXATE EN EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE,

La eficacia de las dosis bajas semanales de methotrexate en pacientes con artritis reumatoide, ha hecho necesaria la revisión de sus efectos adversos, tipos y la frecuencia con que se presentan.

Aunque el número de pacientes con artritis reumatoide manejados con methotrexate es pequeño, y sus efectos colaterales a largo tiempo, aunque no son bien conocidos, se tiene una vasta experiencia en su uso a largo plazo en Psoriasis.(17)

### GASTROINTESTINAL

Las reacciones mas comunes que se asocian a dosis bajas semanales de methotrexate son: anorexia, nausea, vómito y diarrea. Se presentan en el 10% de todos los pacientes. Se presenta esta complicación usualmente después de que se administró la droga. Las dosis mayores de 25 mgr son más tóxicas para el tracto gastrointestinal. Así mismo se ha observado que entre el 1o. y el 5o día posterior a la administración del methotrexate se puede presentar eritema, erosiones dolorosas y ulceraciones en la mucosa oral.(17)

### ALTERACIONES DERMATOLOGICAS

Se ha reportado alopecia en pacientes con artritis reumatoide y manejó a base de methotrexate. El 1% de los pacientes presenta adelgazamiento del cabello. Sin embargo las reacciones más comunes son la hiperpigmentación, la urticaria y la reactivación del eritema por la luz ultravioleta.(17)

## ALTERACIONES RENALES

El daño renal rara vez resulta de la administración de dosis bajas de methotrexate. Las dosis altas sin embargo, pueden causar daño tubular renal, como resultado de la precipitación de la droga y de sus metabolitos activos en los túbulos. Debido a que su ruta primaria de excreción es la renal, es posible que después de la administración de altas dosis de methotrexate, se pueda presentar insuficiencia renal.(9,17)

## ALTERACIONES HEMATOLOGICAS

Se encontraron alteraciones hematológicas en el 3% de todos los pacientes. La leucopenia, fue la alteración más común, aunque también se ha reportado anemia y trombocitopenia (17).

## ALTERACIONES DEL APARATO REPRODUCTOR.

### Masculino:

El methotrexate ejerce efectos mínimos a este nivel, durante la quimioterapia se desarrolla oligospermia.

Los niveles de hormonas luteinizantes y testosterona son normales.

### Femenino:

Los niveles de hormonas foliculo estimulante se elevan transitoriamente para volver a la normalidad 4 meses después de que la droga se discontinuo.(17)

## EFFECTOS TERATOGENICOS

El methotrexate puede causar anomalías fetales cuando se administra en etapas tempranas del embarazo. Ha sido usado previamente como abortivo. Las anomalías fetales -

primordialmente son; esqueléticas, hidrocefalos, menigocele y anencefalos.(17)

#### MALIGNIDAD:

No hay evidencia de que el methotrexate sea agente - carcinogenético. Se necesitan estudios a largo plazo, para de finir el riesgo de padecer enfermedades malignas en esta pobla ción.(17)

#### ALTERACIONES PULMONARES

Las alteraciones pulmonares reportadas por el uso de methotrexate son agudas y crónicas. Los síntomas mas comunes son la tos productiva, la fiebre y la disnea. Estos síntomas preceden las alteraciones radiológicas por varias semanas. El 50% de estos presenta eosinofilia.

Las placas de torax que inicialmente son normales, - desarrollan infiltrados difusos bilaterales. Puede observarse infiltrados alveolares, infiltrados difusos modulares, adenop<sup>a</sup>tía hilar y derrame pleural.(17)

Se ha observado que los pacientes que ingieren sali- cilatos, methotrexate y ademas cursan con alteraciones de la - función renal presentan mas frecuentemente neumonitis.(10.17)

#### ALTERACIONES VARIAS

Se ha reportado cefalea y parestesias con el uso de dosis bajas de methotrexate. Algunas otras series han reporta do fiebre y ginecomastia. Estas alteraciones desaparecen a -- los pocos días(17)

## ACCION DE METHOTREXATE EN HIGADO

Desde que se empezó a usar methotrexate en 1950 como tratamiento de la artritis reumatoide, los diversos estudios controlados han encontrado distinta respuesta con dosis bajas y dosis altas.

Con dosis mayores de 1 gr se ha desarrollado fibrosis hepatica. Aunque histologicamente se ha demostrado fibrosis, también se ha relacionado cierta susceptibilidad genetica a desarrollarla.

Existen factores de riesgo para su presentación como son: ingestión de alcohol, obesidad, diabetes, y dosis acumulativas de methotrexate.

Por el contrario con dosis bajas semanales (menores de 1 gr) se ha encontrado que el 76% de los pacientes presentan trastornos hepaticos ligeros: caracterizados por variaciones nucleares, glucogenación nuclear, grasas macrovesicular, -necrosis hepatocelular y fibrosis septal.(13)

Los hallazgos hepaticos cuando se administran dosis diarias de methotrexate son diferentes, la causa se ignora.(13)

Las elevaciones transitorias de los niveles de amino transferasano son parametros adecuados para determinar enfermedad hepatica. Sin embargo cuando esta elevación se asocia con elevación de lafosfatasa alcalina puede indicar enfermedad hepatica, con un alto grado de especificidad.

El desarrollo de hipoalbuminemia durante el curso de la terapia con methotrexate es el mejor parámetro indicador de alteración hepatica. Esta lesión hepatica generalmente consiste en fibrosis.(13)

## MATERIAL Y METODOS

### PACIENTES

Se incluyeron catorce pacientes que llenaron los criterios de la Asociación Americana de Reumatología con Artritis Reumatoide clásica o definida.

Todos habían recibido previamente tratamiento con ma la respuesta a antiinflamatorios no esteroideos, a inductores de remisión; algunos además esteroides y/o inmunosupresores.

Otros criterios para ingresar al estudio, fue el inicio de la enfermedad después de los 16 años, así como la presencia de enfermedad activa: manifestada por 3 de los siguientes puntos.

Tres o mas articulaciones inflamadas, seis o mas articulaciones sensibles, rigidez matutina mayor de 45 minutos, eritrosedimentación por arriba de 28 mm X hora, así como fuerza de presión menor de 192 mm Hg en los hombres, y de 146 mm Hg en las mujeres.

Se excluyeron del estudio los pacientes con clase - funcional IV por los criterios de la ARA, o con historia de - cáncer, enfermedad hepática o renal, diabetes mellitus insulino dependientes, obesidad(mas de 10 kg por arriba del peso -- ideal), enzimas hepaticas dos veces por arriba de lo normal, - leucocitos menores de 3500 X mm<sup>3</sup>, cuentas plaquetarias menores de 1.5 X 10.<sup>5</sup> mm<sup>3</sup>.

Se les realizó historia clínica y se evaluó su clase funcional. Los pacientes que se encontraban en tratamiento - con antipaludicos o D-penicilamina suspendieron los medicamentos un mes antes de ingresar al estudio.

Cada paciente fue informado y aceptó que no podía ingerir alcohol y que continuaría recibiendo dosis constantes de antiinflamatorios no esteroideos y analgésicos. Los pacientes que recibían previamente prednisona, continuaron recibiendo una dosis que no excedía a los 7.5 mg. en 24 horas.

#### DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio prospectivo, lineal de 12 meses de duración. Se administraron dosis semanales de methotrexate a dosis bajas; iniciando con 2.5 mgr hasta un máximo de 15 mgr. Las tomas fueron divididas de 2.5 a 5.0 mgr cada 12 horas.

Se buscó una respuesta significativa a la mínima dosis.

#### EVALUACION CLINICA

Cada paciente fue examinado por el mismo médico investigador cada 4 semanas. Las visitas al inicio, durante y al final del estudio se realizaron en la mañana.

Los parámetros clínicos obtenidos en cada visita consistían en:

- 1) Tiempo de aparición de la fátiga
- 2) Escala de dolor (0-10 cm.)
- 3) Número y severidad de articulaciones dolorosas espontáneas. Se reportó el grado de dolor como 0 (ninguno), 1 (leve), 2 (moderado), 3 (fuerte), 4 (muy fuerte)
- 4) Índice de Ritchie evaluado como hipersensibilidad a la presión articular 0 (ninguno), 1 (leve), 2 (moderado), 3 (fuerte), 4 (muy fuerte)
- 5) Perímetro de articulaciones interfalángicas. Se evaluó la mejoría articular subjetiva referida como Muy buena, buena, regular y mala. La me



joría objetiva fue graduada según el índice de Ritchie con respuesta MUY BUENA con disminución del 50% del valor inicial, BUENA con disminución del 30-49%, REGULAR con disminución de 20-29%, y muy mala con disminución de menos de 20%.

Se realizaron evaluaciones a las 12 semanas, 3, 6 y 12 meses.

#### EXAMENES DE LABORATORIO

Los exámenes de laboratorio para evaluar la toxicidad del methotrexate se realizaron cada 4 semanas. Incluyendo biometría hemática completa (con leucocitos, cuenta diferencial, plaquetas y VSG).

Se realizaron determinaciones séricas de electrolitos creatinina, urea, transaminasa glutámico oxalacética, transaminasa glutámico pirúvica, fosfatasa alcalina, bilirrubinas totales y proteínas totales. También se realizó examen general de orina.

Los pacientes salieron del estudio con cuentas de leucocitos menores de  $3300 \times \text{mm}^3$ , cuenta de polimorfonucleares. También se excluyeron los pacientes que presentaron aumento en los niveles de creatinina por arriba de 1.8 mgr. x decilitro. Así como los valores de las enzimas hepáticas dos veces de lo normal.

#### ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó media, desviación estandar, y error estándar de la media al tiempo de aparición de la fatiga, escala del dolor, dolor espontáneo, índice de Ritchie.

Se promediaron los resultados de Hemoglobina, leucocitos, velocidad de eritrosedimentación, plaquetas, fosfatasa alcalina sérica, transaminasa glutámico piruvica, transaminasa lutámico oxalacetica, proteínas totales y bilirrubinas séricas.

Se determinó la frecuencia y tipo de los efectos adversos asociados al uso de metrotrexate.

## RESULTADOS

### PACIENTES Y CURSO DEL ESTUDIO

De los 14 pacientes incluidos en el estudio, 9 completaron doce meses de estudio. 12 pacientes fueron mujeres y 2 hombres. Con edad promedio de 49.5 años. La duración promedio de la enfermedad fue de 16 años (rango de 2 a 28 años). -- Tabla 1.

Todos los pacientes reunieron los criterios diagnosticos de la Asociación Americana de Reumatismo para Artritis - Reumatoide clásica o definida. Todos los pacientes presentaban enfermedad activa cuando ingresaron al estudio; y habían sido tratados previamente por lo menos con dos de las siguientes drogas: antiinflamatorios no esteroides, prednisona, sales de oro, cloroquina o D-penicilamina; sin beneficio alguno.

Al ingresar al estudio 9 de los 14 pacientes recibían prednisona (5.8 mg. promedio), 14 antiinflamatorios no esteroides, 2 D-penicilamina y 4 analgésicos.

Abandonaron el estudio 5 pacientes. Cuatro por úlceras orales y dolor epigástrico, y uno por cuadros repetidos de herpes. Ningún paciente abandonó el estudio por ineficacia -- del medicamento.

Sólo un paciente ameritó ser intervenido quirúrgicamente por sinovectomía de Rodillas. Durante el estudio fueron requeridas 5 infiltraciones repartidas en 2 pacientes.

#### EFICACIA CLINICA

La evaluación subjetiva del paciente reportó, a las 4 semanas del estudio, respuesta Mala en 21.42% de los pacientes; Regular en 57.14%; y Buena en el 21.42%

En el 3er. mes se encontró respuesta Mala en 25% de pacientes; Regular en 66.66%, y Buena en el 8.33%

Al 6o. mes se determinó respuesta Mala en el 10% de pacientes; Regular en 70% y Buena en 20%.

En el 12avo. mes hubo respuesta Mala en 14.2%; Regular en 42.85% y Buena en 42.85%. (Fig. 2).

La mejoría objetiva fue graduada según el índice de Ritchie. Su evaluación a las 4 semanas del estudio; con dosis promedio de 2.5 mgr. de metotrexate semanal, reportó una respuesta Mala en el 71.42% de pacientes; Regular en 7.14%, y Buena en 21.42%.

En el 3er. mes con dosis promedio de 7.5 mg se encontró respuesta Mala en 46.15% de pacientes; Buena en 15.38%, - Muy Buena en 38.46%.

Durante el 6to. mes con dosis promedio de 12.5 mg. - se observó respuesta Mala en el 40%; Buena en 10% y Muy Buena en 50%.

A los 12 meses de estudio, con dosis promedio de --  
12.5 mgr de Methotrexate se obtuvo respuesta Mala en 28.57%; -  
Buena en 28.57%; y Muy Buena en 42.85% (Fig. 3)

Evaluación clínica del índice de Ritchie presento un  
valor inicial promedio de  $38.70 \pm 8.09$ . A las 4 semanas de -  
 $55.50 \pm 7.41$ ; en el 3er. mes de  $30.90 \pm 6.31$ ; durante el 6to,  
mes de  $21.11 \pm 4.39$  y en el 12vo. mes de  $31.20 \pm 7.35$  (Fig.4).-

La evaluación clínica de la escala de dolor al ini--  
ciar el estudio fue de  $6.90 \pm 0.59$  cm. A las 4 semanas se re-  
portó en  $5.69 \pm 0.69$  cm.; en el 3er. mes  $5.04 \pm 0.98$  cm.; en el  
6to. de  $3.87 \pm 0.82$  cm. y en el 12vo. de  $5.06 \pm 0.66$  cm. (Fig.5)

La evaluación del dolor espontáneo presentó valor -  
inicial de  $38.30 \pm 6.18$ . A las 4 semanas de  $34.10 \pm 5.56$ ; a -  
los 3 meses de  $34.30 \pm 4.95$ ; al 6to.  $26.33 \pm 5.40$  y en el 12vo.  
de  $28.83 \pm 6.21$  (Fig.6)

El tiempo de aparición de la fatiga al inicio del es-  
tudio fue en promedio de 8 horas. A las 4 semanas de 7.39 hrs.  
Al 3er. mes de 7.86 hrs.; al 6to. de 10.8 hrs. y en el 12vo. -  
de 7 hrs. (Fig.7)

Al finalizar el estudio, se observó disminución del  
perímetro de articulaciones interfalángicas en 10 pacientes -  
(disminución de circunferencia promedio 7.4%), y aumento del  
perímetro en 4 (aumento de circunferencia promedio de 2.6%).

#### RESULTADO DE EXAMENES DE LABORATORIO

La determinación de las cifras de Hemoglobina (valor  
normal  $14.0 \pm 2$  g/dl), presentó al inicio del estudio un valor  
promedio de 13.81 g/dl, durante el primer mes de 14.27 g/dl.;  
al tercer mes de 14.54 g/dl.; en el 6to. de 13.65 g/dl, y en -

el 12vo. de 12.72 g/dl. No hubo diferencia significativa. -- (Fig.8).

La cuenta de leucocitos (valor normal de  $7.8 \pm 3 \times 10^3$ ), al iniciar el estudio reportó cifra promedio de  $8.64 \times 10^3$ ; durante el primer mes de  $8.36 \times 10^3$ ; al 3er. de  $9.27 \times 10^3$ ; en el 6to. de  $7.45 \times 10^3$ ; y durante el 12vo. mes de  $5.80 \times 10^3$ ; No se presentaron diferencias significativas (Fig.9)

La velocidad de eritrosedimentación (valor normal de 0-20 mm/h), se encontró al inicio del estudio con valor promedio de 35.41 mm/h; a las 4 semanas de 37.72 mm/h; en el 3er. de 31.85 mm/h; al 6to. de 29.12 mm/h; y en el 12vo. de 34 mm/h. (Fig.10)

En cuanto a la determinación del número de plaquetas (valor normal de 130 000 a 370 000  $\times \text{mm}^3$ ), se reportó al inicio del estudio un promedio de 395 000 plaquetas  $\times \text{mm}^3$ ; en el 1er. mes de 440 000  $\times \text{mm}^3$ ; en el 3er. de 393 000  $\times \text{mm}^3$ ; en el 6to. de 370 000  $\times \text{mm}^3$ ; y en el 12vo. de 321 000  $\times \text{mm}^3$ . No hubo diferencia significativa (Fig.11).

Las enzimas hepáticas no reportaron anomalías.

La cuantificación de fosfatasa alcalina (valor normal de 4-13.5 U Kinton-Amstronf), reportó al inicio del estudio cifra promedio de 54 Us  $\times 100 \text{ ml.}$ , en el 1er. mes de 25.3 Us  $\times 100 \text{ ml.}$ , en el 6to. 24 de Us y en el 12vo. de 30 Us (Fig.12)

La transaminasa glutámico piruvico (valor normal de 10-25 Us/lt), presentó al inicio del estudio valor promedio de 6 Us/lt. Durante el 1er. mes de 6.5 U/lt., en el 3er. de 8.5 U/lt., al 6to. de 7.50 U/lt., y al 12vo. de 4.5 U/lt. No hubo diferencia significativa (Fig.13)

Transaminasa glutámico oxalacética (valor normal de 8-20 U/lit), al inicio del estudio presentó valor promedio de 9,4 U/lit., en el 1er. mes de 8,2 U/lit., en el 3er. de 13.30 -- U/lit., al 6to. 11.42 U/lit., y en el 12vo. de 12.8 U/lit. No se encontró diferencia significativa (Fig.14)

Las proteínas totales (valor normal de 5.5-8 g/100 - ml.), se encontró al inicio del estudio con cifras promedio de 6.84 g/100 ml., en el 1er. mes de 6.89 g/100 ml., al 3ero. de 6.42 g/100 ml., en el 6to. de 6,4 g/100 ml. y en el 12vo. de - 6.25 g/100 ml. (Fig.15)

La determinación de bilirrubinas (valor normal de -- 1.6 mg/100 ml), al inicio del estudio tuvo un valor promedio - de 0.84 mg/100 ml., en el 1er. mes de 0.66 mg/100 ml., en el - 3er. de 0.45 mgr/100 ml., al 6to. de 0.58 mg/100 ml., y en el 12vo. de 0.72 mg/100 ml. No se presentó diferencia significativa. (Fig. 16)

#### EFFECTOS COLATERALES

Los efectos colaterales ocurrieron con igual frecuencia durante el tratamiento con methotrexate a las dosis de 5, 10 y 15 mgr semanales. La nausea, vómito y úlceras orales se presentaron con mayor intensidad a dosis semanales de 10 y 15 mgr de methotrexate. (Fig.17)

La nausea se presentó en 22% de los pacientes, dolor epigástrico en 29.92%, vómito en 7.4%, diarrea en 5.1%, úlcera oral en 13.33%, rashcutaneo en 3.14%, herpes en 1.96%, y reactivación de artritis en 0.78%.

#### INFECCIONES AGREGADAS

En el transcurso del estudio 3 pacientes presentaron cuadros infecciosos en vías respiratorias altas, 4 infección - de vías urinarias, y dos pacientes presentaron molusco contagioso y absceso gluteo respectivamente.

## CONCLUSIONES

## DISCUSION:

En este estudio los pacientes tenían artritis reumatoide activa, que no había respondido a las medidas básicas de, reposo, antiinflamatorios no hormonales a dosis y por tiempo suficiente. Habiendo recibido además corticoides o inductores de remisión, sin obtener mejoría y con tendencia a la progresión.

El esquema terapeutico del methotrexate fue el mismo como ha sido usado en reportes previos de la literatura.

La evaluación subjetiva de los pacientes demostró que durante los primeros seis meses del estudio la respuesta buena, nunca pasó del 21.4%, obteniendose el máximo beneficio subjetivo a los doce meses con 42.8% de respuesta calificada como buena.

Otros parámetros subjetivos como dolor espontáneo y escala de dolor mostraron una mejoría discreta ascendente, con un máximo a los seis meses (dolor espontáneo 31%, escala de dolor - 43.9%). A los doce meses se encontró una mejoría discreta en relación al inicio, pero menor que la obtenida a los 6 meses.

El tiempo de aparición de la fatiga y la rigidez matutina no sufrieron cambios significativos.

La valoración objetiva (Indice de Ritchie) no mostró mejoría ostensible durante el primer mes de tratamiento. Se obtuvo mejoría significativa hasta los tres meses, reportando buena en el 15.3% y muy buena en el 38.46% (total de respuesta satisfactoria en el 53.76%).

La mejoría no vario en forma significativa a los seis meses, encontrando muy buena respuesta en 50% de los casos, y buena en el 10% (total de respuesta satisfactoria en el 60%).



El máximo beneficio objetivo se consiguió a los doce meses -- con buena respuesta en el 28.5% y muy buena en el 42.8%, siendo en conjunto el 71.3% de respuesta satisfactoria.

El perímetro de las interfalángicas no varió en forma considerable.

Tomando el índice de Ritchie como el parámetro mas confiable para valorar actividad de la enfermedad, concluimos que el - 71.3% de nuestros pacientes obtuvieron una respuesta satisfactoria al methotrexate a los doce meses, con una mejoría significativa que inicia al tercer mes de tratamiento, lo cual -- está de acuerdo con reportes previos de la literatura.

Como se muestra en los resultados de los parámetros de laboratorio las cifras de hemoglobina, leucocitos, plaquetas y reactantes de fase aguda no variaron en forma significativa. Es de destacar que las enzimas y otras pruebas de función hepatica no presentaron alteraciones.

Los efectos indeseables principales correspondieron al tracto gastro intestinal. Consideramos de particular relevancia que el 35% suspendieron el tratamiento en forma definitiva por dolor epigástrico.

Nuestro estudio concluye que el 53.7% de los pacientes con -- artritis reumatoide activa progresiva y sin respuesta a los - medicamentos usualmente usados obtiene una mejoría significativa a los tres meses que alcanza un máximo a los doce meses, con 71.3% de respuesta satisfactoria. (buena o muy buena).

Con una alta frecuencia de intolerancia gastrica que ameritó suspensión definitivo del tratamiento en el 35% de los pacientes, pero sin otros efectos tóxicos severos.

G R A F I C A S

**TABLA I**

|                                   |                   |
|-----------------------------------|-------------------|
| <b>VARIABLE</b>                   | <b>N = 14</b>     |
| <b>EDAD PROMEDIO</b>              | <b>49.5 AÑOS</b>  |
| <b>RANGO</b>                      | <b>31-71 AÑOS</b> |
| <b>HOMBRES</b>                    | <b>2</b>          |
| <b>MUJERES</b>                    | <b>12</b>         |
| <b>PROMEDIO DE<br/>ENFERMEDAD</b> | <b>16 AÑOS</b>    |

**CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS Y CLINICAS  
DE LOS PACIENTES QUE INGRESARON AL ES-  
TUDIO DE METHOTREXATE. EN ARTRITIS REU-  
MATOIDE.**

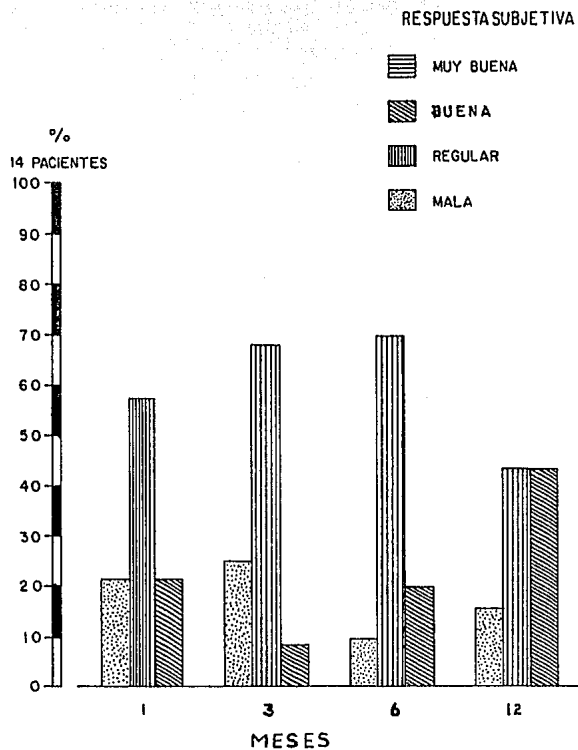


FIG. 2 - SECUENCIA EN TIEMPO DE LOS CAMBIOS EN LA EVALUACION SUBJETIVO DURANTE EL TRATAMIENTO CON METHOTREXATE.

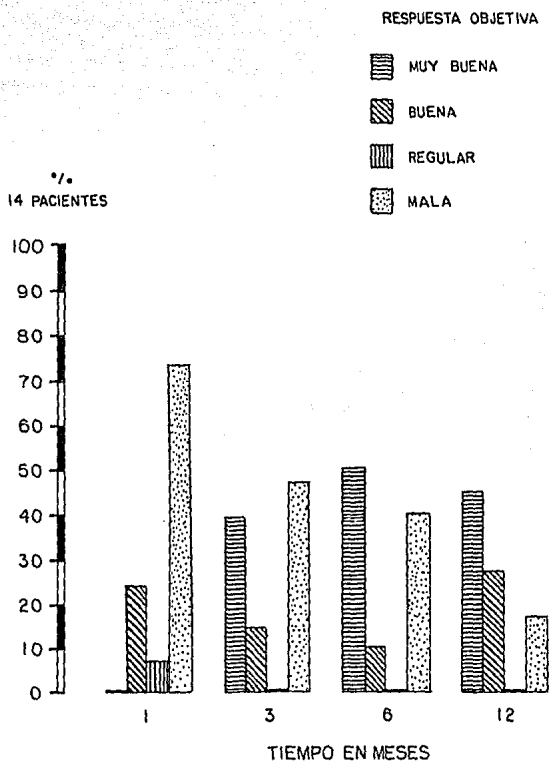


FIG. 3 SECUENCIA EN TIEMPO DE LA EVALUACION OBJETIVA (HIPERSENSIBILIDAD A LA PRESION) DURANTE EL - TRATAMIENTO CON METHOTREXATE.

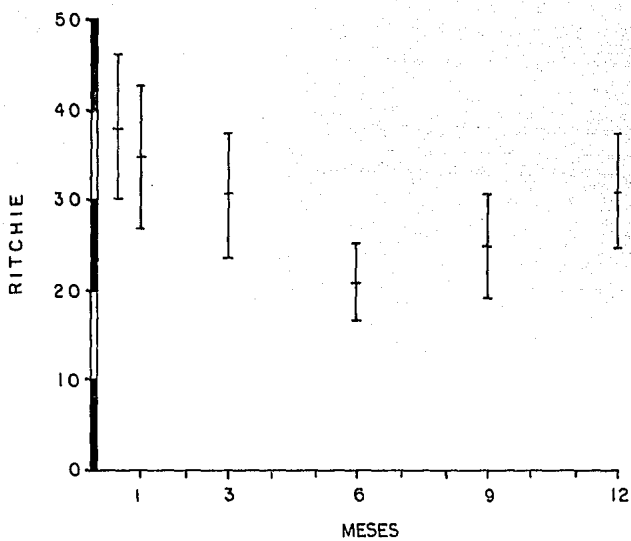


FIG. 4.- SECUENCIA DE LA EVALUACION CLINICA DEL INDICE DE RITCHIE DURANTE EL TRATAMIENTO CON METHOTREXATE.

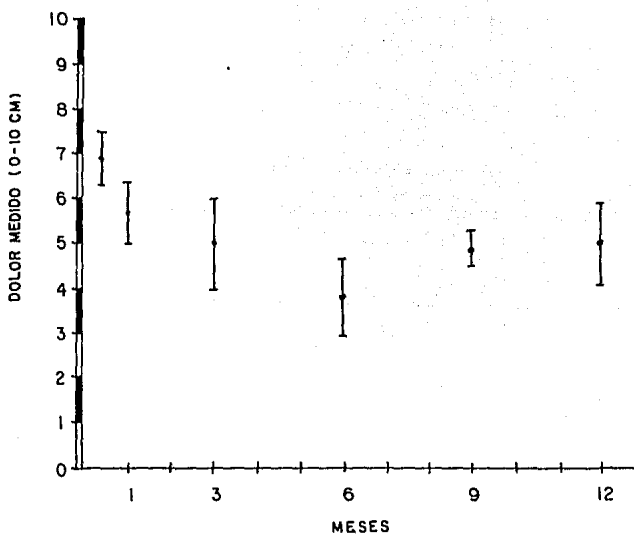


FIG. 5 SECUENCIA DE LA EVALUACION EN LA ESCALA DEL DOLOR (0-10 cm.) DURANTE EL TRATAMIENTO CON METHOTREXATE.

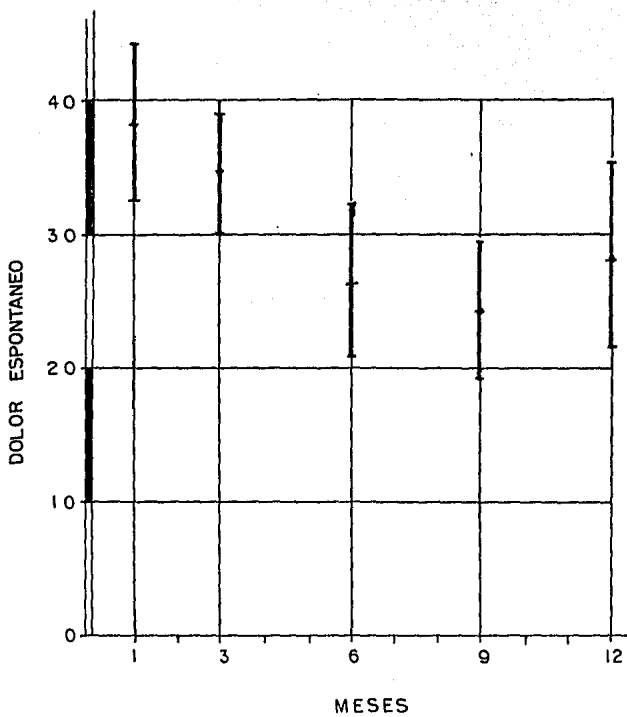


FIG. 6 SECUENCIA DE LA EVALUACION CLINICA DEL DOLOR ESPONTANEO DURANTE EL TRATAMIENTO CON METHOTREXATE.



HRS.

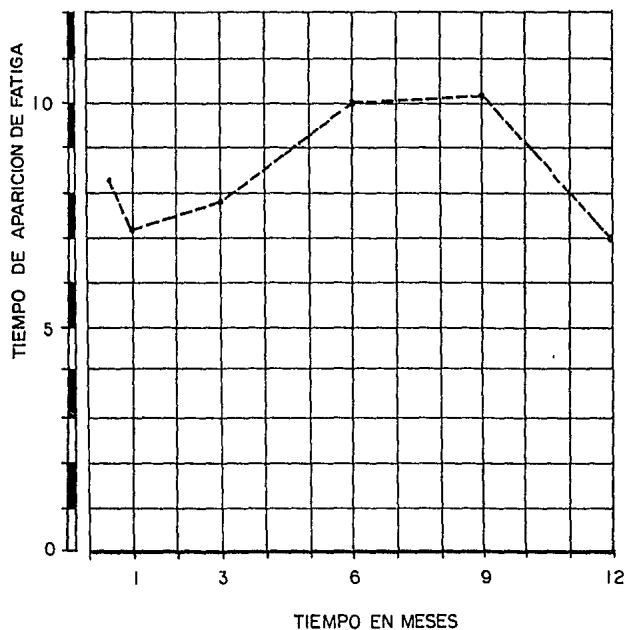


FIG. 7.- SECUENCIA DE CAMBIOS EN TIEMPO DE APARICION DE LA FATIGA DURANTE EL TRATAMIENTO CON METHOTREXATE.

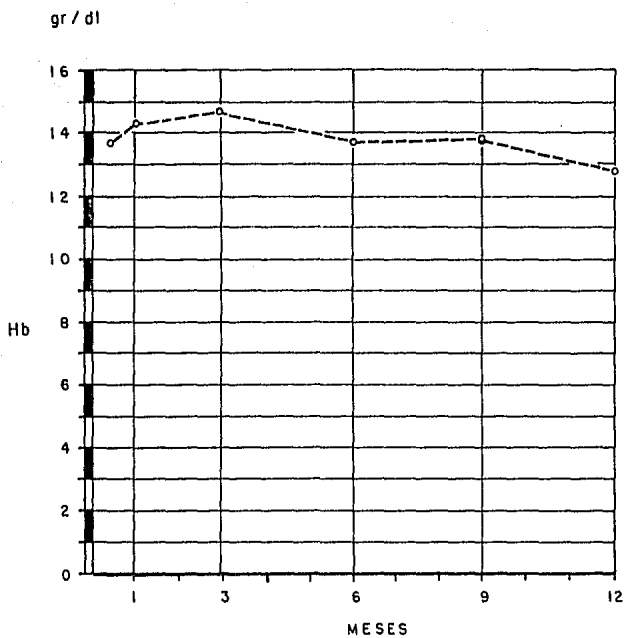


FIG. 8.- ANALISIS DE LA CONCENTRACION DE HEMOGLOBINA DURANTE EL TRATAMIENTO CON METHOTREXATE.

LEUC X 10<sup>3</sup>

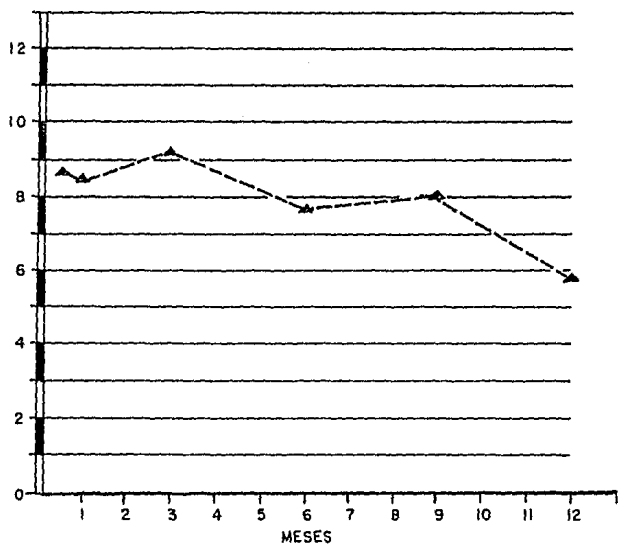


FIG. 9 - ANALISIS DE LA CUENTA DE LEUCOCITOS DURANTE EL TRATAMIENTO CON METHOTREXATE.

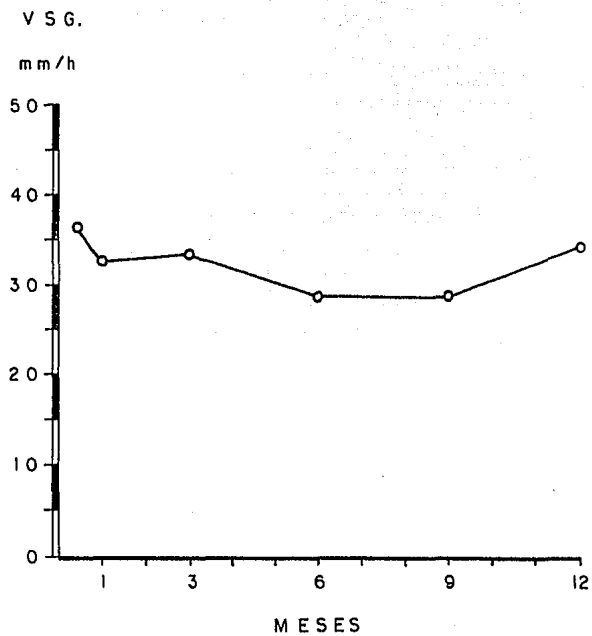


FIG. 10 - SECUENCIA DE LAS CIFRAS DE ERITROSEDIMENTACION  
DURANTE EL TRATAMIENTO CON METHOTREXATE.

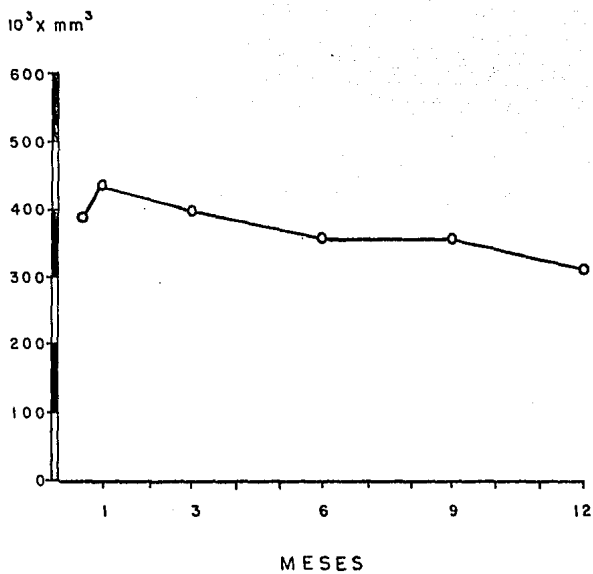


FIG. 11.- SECUENCIA DE CAMBIOS EN LAS CIFRAS DE PLAQUETAS DURANTE EL ESTUDIO CON METHOTREXATE.

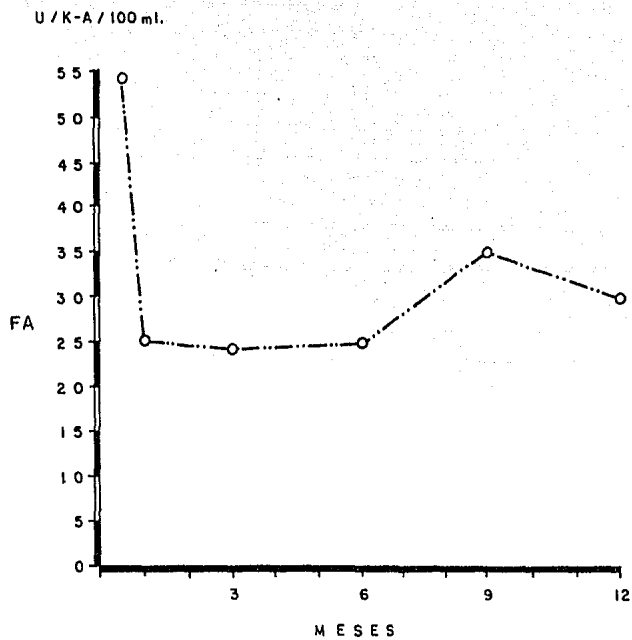


FIG. 12 - CAMBIOS SECUENCIALES EN LA DETERMINACION DE FOSFATASA ALCALINA DURANTE EL TRATAMIENTO CON METHOTREXATE.

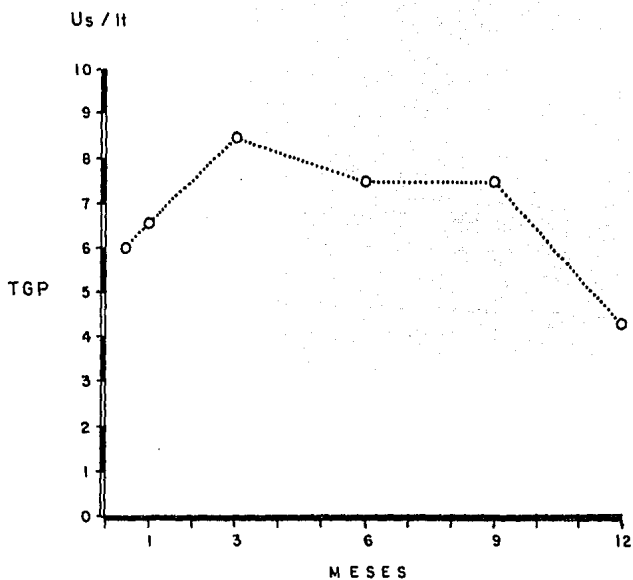


FIG. 13.- SECUENCIA DE LA CONCENTRACION DE TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA DURANTE EL TRATAMIENTO CON METHOTREXATE.

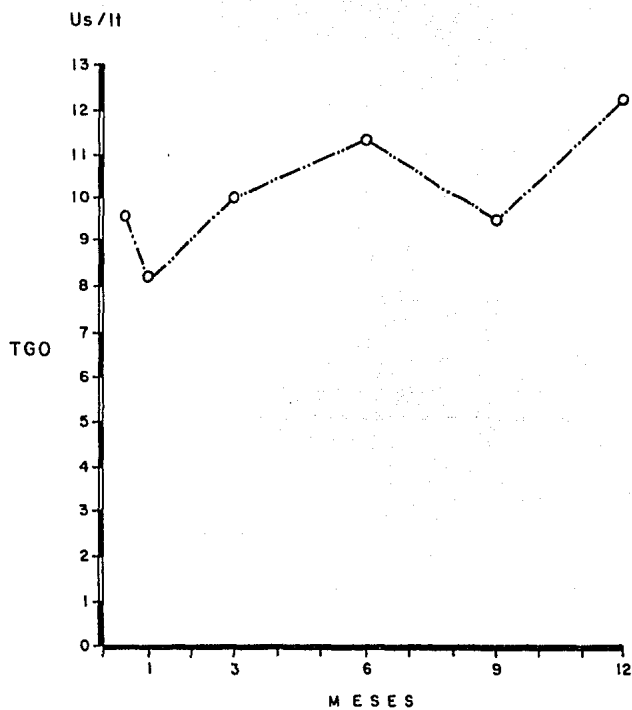


FIG. 14.- SECUENCIA DE LA CONCENTRACION DE TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA DURANTE EL TRATAMIENTO CON METHOTREXATE.



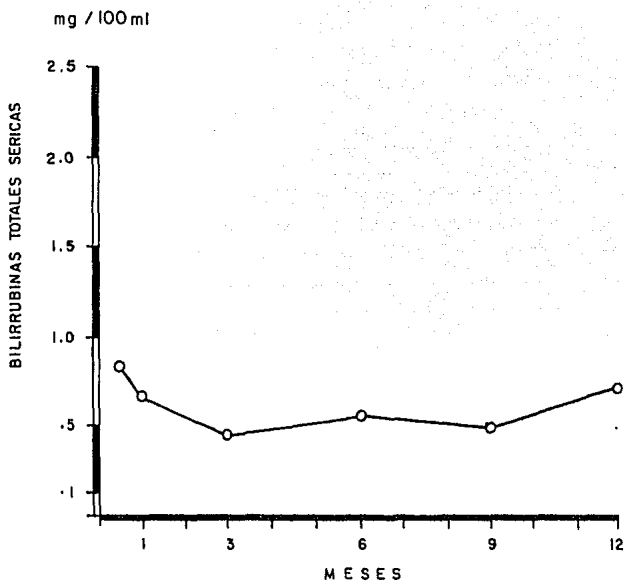


FIG. 15.- SECUENCIA DE LAS CIFRAS DE BILIRRUBINAS TOTALES DURANTE EL TRATAMIENTO CON -- METHOTREXATE.

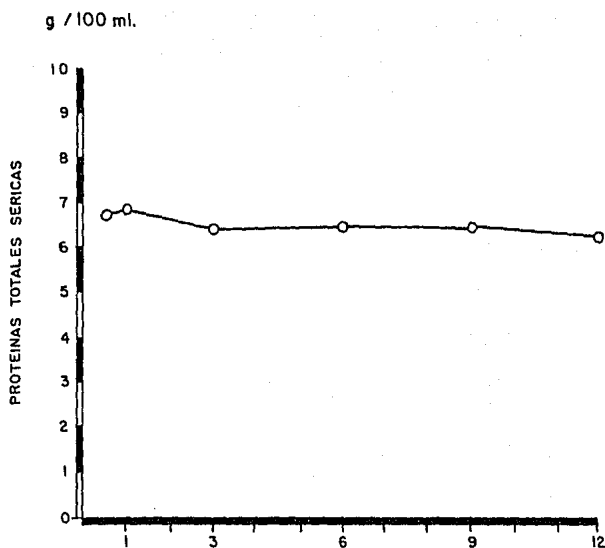


FIG. 16 - SECUENCIA DE LA CONCENTRACION DE PROTEINAS  
TOTALES SERICAS DURANTE EL TRATAMIENTO CON  
METHOTREXATE.

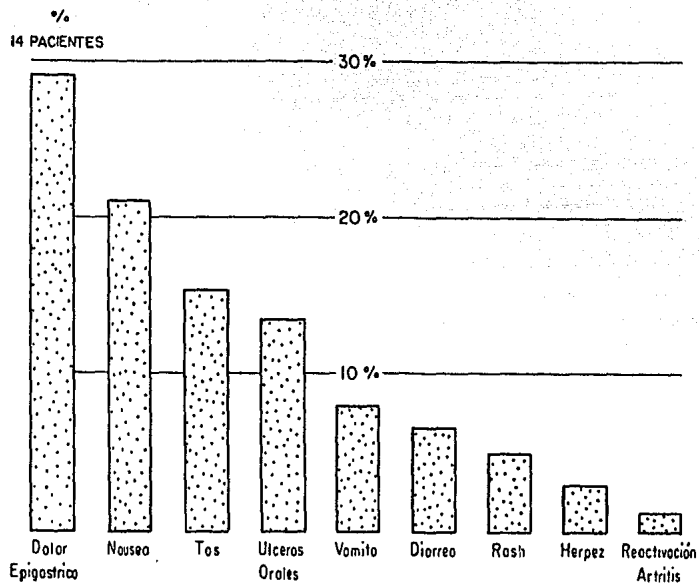


FIG. 17 - FRECUENCIA Y TIPO DE EFECTOS ADVERSOS ASOCIADOS AL TRATAMIENTO CON METHOTREXATE

BIBLIOGRAFIA

15. WARD J, Historical perspective on -  
the use of methotrexate for  
the treatment of rheumatoid  
arthritis, J. Rheumatol 12:  
3-6, 1985.
16. WEINBLATT M. COBLYN J.  
FOX D. Efficacy of low dose metho-  
trexate. J. The New England  
Journal of Medicine Marcha -  
818-22, 1985.
17. ECINBLATT MICHAEL Toxicity of low dose metho-  
trexate in rheumatoid arthri-  
tis: A review J. Rheumatol -  
12: 35-39, 1985.
18. WILLIAMS J. WILLKENS R.  
SAMUELSON C. Comparison of low dose oral  
pulse methotrexate and place-  
bo in the treatment of rheu-  
matoid arthritis. Arthritis  
and Rheumatism. Vol. 28 --  
pags. 721-730, 1985.
19. WILLKENS R. Short term efficacy of metho-  
trexate in the treatment of  
rheumatoid arthritis. J. --  
Rheumatol 12: 21-24, 1985.
20. RUSELL A. EDELMAN J.  
BIGGS D. Low dose methotrexate kine-  
tics in arthritis. Clin. -  
Pharmacol Ther. Marcha 1984,  
382-385.



