

11227
75
2-j-



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

División de Estudios Superiores
FACULTAD DE MEDICINA
I. S. S. S. T. E.

H. G. Dr. Darío Fernández Fierro

"ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL METHOTREXATE ADMINISTRADO EN PULSOS SEMANALES A DOSIS BAJAS POR VIA ORAL E INTRAMUSCULAR EN EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE ACTIVA REFRACTARIA EN POBLACION MEXICANA"

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el título de Especialista en
MEDICINA INTERNA

p r e s e n t a

Dr. Francisco Alberto Rico Moreno



ISSSTE México, D. F.

1992



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 está 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

INTRODUCCION.	1
MATERIAL Y METODOS.	5
RESULTADOS.	8
GRAFICAS.	11
DISCUSION	19
CONCLUSIONES.	22
BIBLIOGRAFIA.	24

R E S U M E N

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad crónica, inflamatoria, incapacitante, de etiología desconocida y común en el mundo entero.²¹ Los fármacos inductores de remisión fracasan frecuentemente en su tratamiento.¹⁴ Actualmente el Methotrexate (MTX) ha ganado un papel importante en el tratamiento de la AR⁷ por su demostrada eficacia, bajo potencial tóxico y rara asociación a malignidad cuando se administra a dosis bajas. Sin embargo, aún es controversial su posible uso como droga de segunda elección, la dosis de inducción y mantenimiento de la remisión y tampoco se ha establecido la mejor vía de administración.¹⁸ Por lo que procedimos a estudiar veinte pacientes del sexo femenino con AR activa refractaria a otros inductores de remisión, se designaron al azar en dos grupos. Se administró MTX en pulsos semanales; iniciando con 2.5 mg/sem., incrementando progresivamente la dosis hasta 15 mg/sem. en la sexta semana y completar 100 mg de dosis total en la decima semana. A un grupo se administró MTX por vía oral (VO), y al otro grupo se administró MTX por vía intramuscular (IM), en ambos grupos a dosis semejantes. Concluimos que los pulsos semanales a dosis bajas de MTX son efectivos en la inducción de la remisión por las dos vías, con superioridad del MTX por vía IM en cuanto a eficacia clínica y frecuencia de efectos indeseables, sin cambios bioquímicos importantes. Determinamos que la adecuada selección de pacientes reduce la frecuencia de los efectos indeseables; tres pacientes con síntomas ácido péptico leves en el grupo del MTX vía oral y un paciente con úlceras orales en el grupo del MTX vía IM, que no obligaron a modificar el protocolo de tratamiento. Aún son necesarias investigaciones para determinar con certeza el potencial tóxico y eficacia continua del MTX a dosis bajas por periodos prolongados, así como la dosis ideal para la inducción y mantenimiento de la remisión de la AR refractaria

S U M M A R Y

Rheumatoid Arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease, disabling, of unknown etiology and worldwide prevalence. The drugs commonly used to obtain a remission often fail to do so. Among these drugs, one that has a good therapeutic response and, in low dosage no relationship with malignancies, is Methotrexate (MTX). Its use is still controversial as a second line drug as well as the dosage, the best administration route and the induction rate. In order to obtain an answer to this question we proceeded to study 20 female patients with active RA, randomly assigned to two groups that did not respond to previous drugs.

Both groups received MTX in weekly pulses, starting with 2.5 mg/weekly and gradually increasing it to give 15 mg/weekly at the sixth week and to receive a total amount of 100 mg at the end of the ten week of study. One group received the drug by mouth and the other IM.

We concluded that both routes of administration are useful but mainly the IM route. In order to minimize the side effects of the drug we must make a careful selection of patients and adhere strictly to the study protocol, in four patients we had minor GI symptoms that did not make us change the study.

Further studies are needed in order to determine the potential toxicity and the long range usefulness of MTX in low dosage, the optimal dosage in order to achieve induction and maintenance of the remission in chronic refractory RA patients.

I N T R O D U C C I O N

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad común en el mundo entero con prevalencia aproximada del 1% y con una incidencia anual de aproximadamente 3/10000 adultos, de 2 a 3 veces más común en mujeres. Hay alguna evidencia que al final de la última década la enfermedad ha aumentado en frecuencia y severidad. Los pacientes con AR disminuyen su expectativa de vida y reducen de una a tres veces su capacidad física dependiendo de la severidad del ataque de la enfermedad; la causa de la enfermedad es desconocida, no obstante existen factores genéticos que aumentan por arriba del 30% la susceptibilidad a la enfermedad. El más importante factor genético es el relacionado a los HLA-DR4 y DR1, los cuales pueden tener regiones idénticas que confieren el riesgo a la enfermedad. Algunos agentes infecciosos han sido también implicados en la etiología de la AR, no obstante no hay buena evidencia epidemiológica sostenida por hallazgo de laboratorio. Los factores hormonales y reproductivos es conocido que juegan un papel importante en la patogénesis de la enfermedad, el embarazo y los contraceptivos orales son conocidos por ser "protectores" contra el desarrollo de la enfermedad, pero se ha considerado que más que conferir inmunidad intervienen en el desarrollo o modifican el curso de la enfermedad.²¹

La AR es una enfermedad crónica inflamatoria que clásicamente ataca en forma poliarticular y simétrica resultando daño al cartilago y áreas adyacentes al hueso. Para el diagnóstico se debe reconocer el patrón clínico específico, han sido desarrollados criterios diagnósticos y los más frecuentemente usados son los de la ARA.^{16,20,21}

El tratamiento convencional para el paciente con AR consiste en iniciar con antiinflamatorios no esteroideos, continuando en caso de persistencia de actividad de la enfermedad con Sales de oro o D-Penicilamida, en enfermedad activa continúa o

progresiva. algunos autores recomiendan en reportes actuales que -- las Drogas citotóxicas como azathioprina o ciclofosfamida se usan en AR refractaria a los tratamientos ya mencionados, no obstante la frecuencia de efectos adversos restringe su uso - abierto. Un editorial reciente¹² condena las terapias comunes disponibles para el tratamiento de la AR, ya que las drogas anti-reumáticas "efectivas", necesitan una evaluación estadística para establecer su eficacia.

Los farmacos inductores de la remision fracasan en el tratamiento de la AR activa frecuentemente, ademas de que sus diversos efectos adversos limitan su uso.¹⁴ Recientemente (1972) el Methotrexate (MTX) ha ganado un papel importante como droga de segunda elección en el tratamiento de la AR activa por su demostrada eficacia, bajo potencial tóxico y rara asociación con malignidad cuando se administra a dosis bajas.¹⁸ más recientemente el MTX intramuscular(IM) ha probado ser efectivo en el tratamiento de la AR refractaria^{7,12,18} en estudios realizados en poblaciones consideradas como del primer mundo, y no hay estudios controlados en los que se compare la eficacia y efectos indeseables del MTX cuando se administra por vía oral e intramuscular.

Desde la década de los 70 al observar que el tratamiento de la Psoriasis con MTX semanal, tenía eficacia y limitada toxicidad en comparación con la azathioprina o ciclofosfamida, dió como resultado una reevaluación del uso del MTX en el tratamiento de la AR activa desde 1972.¹

El MTX es clasificado farmacológicamente como un antimetabolito por tener efecto antagonista sobre el metabolismo y función del ácido fólico (AF). El AF de la dieta es reducido enzimáticamente de Dihidrofolato (FH2) a Tetrahidrofolato (FH4). Que es el agente activo metabólicamente. La enzima responsable de la conversión es la Dihidrofolatoreductasa (DHFR). La FH4 participa en múltiples reacciones bioquímicas que dan como resultado la síntesis de DNA, RNA y varias moléculas proteicas, la acción reversible del MTX sobre la DHFR da como resultado el cese de la --

biosíntesis del ácido timidílico, ácido inosínico y otros metabolitos purinas, lo que da como resultado la inhibición de la síntesis de DNA y por lo tanto de RNA y la síntesis proteica. El MTX inhibe los efectos de las células sintetizadoras de DNA en la fase S del ciclo y por lo tanto las células de crecimiento rápido y en fase S del ciclo son más susceptibles a los efectos de la droga.⁷

No obstante los mecanismos por los cuales altas dosis de MTX (como las usadas en Oncología) alteran las reacciones bioquímicas celulares y los efectos citotóxicos son bien característicos los mecanismos por los cuales bajas dosis afectan procesos inflamatorios en AR son poco conocidos (lo que garantiza nuevas investigaciones) pero se ha inferido por algunos estudios su acción sobre el sistema inmune tanto humoral como celular, el cual es el primer iniciador de la respuesta inflamatoria observada en AR; el MTX disminuye niveles de IgG, M y A, disminuye actividad de linfocitos asesinos (NKH) y células mononucleares, disminuye la liberación de sustancias de fase aguda (PCR, VSG), así como los niveles de polimorfonucleares (PMN) y la quimiotaxis, inhibe IL1 y 6 responsables de la inflamación y destrucción articular en AR, disminuyen la actividad de enzimas proteolíticas y activan la formación de IL2 responsable de la inmunorregulación que se encuentra afectada en AR.⁷

Las revisiones de la literatura han hecho controversial el uso del MTX en la AR, esta es una droga de segunda línea que puede ser usada inicialmente, aunque algunos autores sugieren que puede ser usada solo en pacientes en quienes han fallado otros agentes de segunda línea como las Sales de oro o Azathioprina. Los datos observados en la literatura sugieren que las dosis múltiples pueden ser más nocivas que una sola dosis semanal, en estudios clínicos la dosis diaria en Psoriasis fue más claramente tóxica que la dosis semanal, lo que sugiere que la dosis múltiple puede dañar más que una sola dosis.¹⁸

La disminución de los reactantes de fase aguda como la velocidad de sedimentación globular (VSG) sugieren que puede ser

efectivo para detener la progresión de la enfermedad.¹⁸ Recientes datos sugieren que la frecuencia de síntomas colaterales puede ser menos común que con otros agentes de segunda línea -como Azathioprina o Sales de Oro-. El alcoholismo es contraindicación para el tratamiento con MTX por la dificultad para distinguir en la biopsia Hepática entre el daño por alcohol y el ocasionado por MTX. La nefrotoxicidad es un raro efecto colateral con bajas dosis de MTX y se debe a su acumulación generalmente. Por lo regular los pacientes con AR tienen daño pulmonar previo, por lo que la contraindicación absoluta sería el daño adquirido por el tratamiento. Y se ha documentado adecuadamente la alta frecuencia de efectos colaterales Gastrointestinales (sobre todo hiperclorhidria) con dosis bajas de MTX en AR.¹⁸

En conclusión, se enfatizan en reportes previos, aquellos aspectos del MTX que necesitan ser mejor evaluados en futuros estudios durante periodos cortos y largos. Por otro lado se ha establecido que el MTX es efectivo en el tratamiento de la AR con pequeño efecto de taquifilaxia; es fácil de administrar y monitorizar su seguridad, los regímenes de pulsos semanales oral o parenteral han tenido gran aceptación, los efectos indeseables (estomatitis o gastrointestinales) disminuyen con la administración de ácido fólico y disminuyendo la dosis de MTX. La droga puede ser iniciada intraarticularmente cuando una sola articulación accesible requiere tratamiento. El costo de la droga favorece al MTX sobre otras drogas, como las Sales de Oro y D-Penicilamida. El MTX puede ser tomado con otras drogas antireumáticas, y trabaja más rápidamente que otros fármacos de segunda línea. Más pacientes presentan mejoría en las primeras 4 semanas de tratamiento, además ha demostrado no solo ser efectivo, sino también poco tóxico,^{12,18} una reciente revisión¹⁵ de 5 años de biopsia no demuestra acumulación de Colágena o evidencia de fibrosis significativa en hígado, solo ha demostrado de 1-4% de anomalías pulmonares,¹² posiblemente relacionadas con la dosis de MTX (ya que se habían empleado dosis altas). Los nódulos subcutáneos y la vasculitis no son únicas del MTX. La vasculitis leucocitoclástica y la dermatitis solar ocurre con limitada frecuencia.

La debida selección del paciente que recibe MTX limita los efectos indeseables , el MTX potencialmente mejora la progresión de la enfermedad durante periodos prolongados de tiempo, e incrementa el estado funcional del paciente con AR, pero no necesariamente se demuestra disminución en la progresión radiológica, el monitoreo efectivo con Rayos X presenta múltiples cuestionamientos y problemas.¹²

No hay estudios prospectivos controlados que comparen la eficacia y efectos indeseables del MTX en pulsos semanales a dosis bajas administrado en forma oral contra la vía intramuscular razón por la cual diseñamos este estudio, orientado a comparar la eficacia y seguridad del MTX administrado en pulsos semanales a dosis bajas por via oral e intramuscular en el tratamiento de la AR activa refractaria en nuestra población.

M A T E R I A L Y M E T O D O S

Se estudiarón 20 pacientes con diagnóstico de AR que cumplieran por lo menos con 4 criterios de la ARA. Refractaria a tratamiento con otros inductores de remisión de la enfermedad, durante un mínimo de 3 meses y suspendidos estos un mes antes de su inclusión en el estudio; con datos de actividad (que cumplieran cuando menos 3 de los siguientes criterios de actividad: mas de 6 articulaciones dolorosas, más de 3 articulaciones inflamadas, más de 45 minutos de rigidez matutina y más de 28 mm/hora de VSG) Sin diferencias en el tiempo de evolución de la AR, incapacidad funcional y grado de actividad.

Evaluación clínica:

A todos los pacientes se les realizó historia clínica completa, con especial énfasis en los antecedentes y exploración reumatológica, se evaluó cada semana; Estado de bienestar o malestar subjetivo (muy bien:1, bien:2, mal:3, muy mal:4). Escala de Dolor del 0 al 10 (donde 0 correspondía al paciente asintomático y 10 al paciente con su máximo sintomatología, y entre ellos los

estadios intermedios). Índice de Ritchie (donde a cada articulación se evaluó del 0 al 4; 0: sin dolor, 1: dolor referido por el paciente, 2: evidencia por facies de dolor, 3: expresión sonora de dolor, y 4: intento de retiro de la articulación explorada) sumándose el puntaje obtenido del total de las articulaciones exploradas, del cual se podía obtener un puntaje máximo de 78 y mínimo de 0. Semejante método se efectuó con el parámetro de dolor espontáneo. También se evaluó tiempo de rigidez matutina (tiempo transcurrido entre el despertar del paciente y la desaparición de la rigidez), se evaluó fatiga (tiempo transcurrido entre la desaparición de la rigidez matutina y el inicio de cansancio). Se midió la fuerza de prensión de cada mano con un Esfingomanómetro de mercurio con la siguiente técnica; se llevó la columna de mercurio a 20 mmHg y con el mango previamente enrollado y sujetado por la mano explorada, se pedía al paciente la máxima prensión que podía efectuar, este procedimiento se realizó 3 veces para cada mano y se obtuvo la cifra promedio. Estos parámetros fueron evaluados cada semana por el mismo médico durante todo el tiempo de duración del estudio.

Evaluación bioquímica:

A cada paciente se solicitó cada dos semanas; Biometría hemática completa (con las 3 líneas celulares), TGO, TGP, EGO, VSG. Y al incluirse en el estudio y al final del mismo se solicitaron; BHC, QS, ES, PFH completas, pruebas de función renal, Pruebas reumatológicas como PCR, Latex, DHL, Cel. L.E., VSG, además de C3, C4, CH50, IgG, IgA, Igm y anticuerpos antinucleares, EGO, Coombs.

Evaluación Radiológica:

Al inicio y al fin del estudio se solicitaron Rx de Manos AP y oblicuas comparativas, así como de muñecas y pies, y Rx de tórax. y se evaluó de cada articulación; erosión, inflamación, espacio articular y grado de mal alineación, y en la Rx de torax la aparición de datos de fibrosis pulmonar.

Administración de MTX:

El tiempo global del estudio fué de 10 semanas para todos los pacientes, estos se dividieron en 2 grupos designados al azar, a uno se asignó la administración del MTX por vía oral (VO), y al otro grupo MTX por vía intramuscular (IM), los dos grupos con dosis similares de MTX. Se inició con 2.5 mg/sem./2 semanas (para probar tolerancia), incrementando la dosis 2.5/sem cada semana hasta la semana siete, en que se llegó a la dosis de 15 mg/sem. la cual se mantuvo sin cambios hasta la semana decima. Evaluando cada semana la presencia de efectos indeseables clínicos y/o bioquímicos, para que de ocurrir, se disminuyera la dosis, se mantuviera sin cambios o se suspendiera completamente de acuerdo al tipo y severidad del efecto indeseable. Si durante la inclusión del paciente en el estudio se encontraba en tratamiento con AINE, u otra droga antirreumática (excepto inductores de remisión) esta se mantendría sin modificarla durante toda la duración del estudio. A todos los pacientes se les explico la naturaleza del estudio y se solicitó su consentimiento por escrito.

Criterios de inclusión:

- Todos los pacientes con AR activa refractaria
- Mayores de 16 años y menores de 65 años
- Sin tratamiento previo con MTX

Criterios de exclusión:

- Menor de 16 años o mayor de 65 años
- Alcoholismo de cualquier grado
- Diagnóstico de Úlcera péptica
- Tratamiento previo con MTX
- Nefropatía o Hepatopatía
- Embarazo
- Neoplasia

Criterios de eliminación:

- Diagnóstico de Cáncer
- Nefropatía o Hepatopatía
- Embarazo

Cuenta total de leucocitos menor de 3500
 Cuenta total de plaquetas menor de 150000

R E S U L T A D O S

20 pacientes del sexo femenino con edad promedio de 43.5 años (rango de 24 a 63 años) se estudiarón durante 10 semanas, con una dosis total promedio de 100 mg de MTX a cada paciente, todos los pacientes finalizarón las 10 semanas programadas, sin abandono del estudio de ningun paciente.

Se obtuvieron los siguientes resultados comparativos entre los obtenidos al inicio y al final de las 10 semanas de estudio:

E V A L U A C I O N C L I N I C A :

PARAMETRO EVALUADO	AL INGRESO		DECIMA SEMANA		DIF.		%	
	VO	IM	VO	IM	VO	IM	VO	IM
Escala de Dolor (1-10)	5.5	7.1	4.5	4.7	1	2.4	18.2	33.8
Indice de Ritchie (0-78)	31.8	35.2	24.7	14.7	7.1	20.3	22.3	58.2
Fuerza de Prensión (20-100)	33.5	35.0	41.7	46.4	7.9	11.4	19.6	32.5
Rigidez Matutina (Horas)	1.8	1.8	0.8	0.2	1.0	1.6	55.5	88.8
Fatiga (Horas)	8.5	7.7	5.7	3.8	2.7	3.9	32.9	49.4
Edo. Actual Subjetivo (1-4)	3.8	3.8	2.7	2.1	1.1	1.6	28.9	43.6
Dolor Espontaneo (0-78)	32.2	28.2	24.8	16.1	7.4	12.0	22.9	42.9

Cuadro No. 1

EVALUACION BIOQUIMICA :

PARAMATRO EVALUADO	AL INGRESO		DECIMA SEMANA		DIFERENCIA		%	
	VO	IM	VO	IM	VO	IM	VO	IM
Hemoglobina	13.9	12.4	13.5	9.5	0.4	2.8	2.8	23.3
Hematocrito	44.7	39.8	43.7	37.2	1.0	2.6	2.2	6.5
Leucocitos	6900.0	7628.0	7228.0	7185.0	328.0	443.0	4.5	5.8
Linfocitos	2060.0	2097.0	2767.0	1954.0	707.0	142.0	25.5	6.8
Neutrofilos	4268.0	4947.0	4254.0	3180.0	14.0	1766.0	0.3	35.7
Plaquetas (Miles)	395.0	351.0	372.0	365.2	23.0	34.2	5.8	9.7
T.G.O.	8.0	9.2	12.4	13.7	4.4	4.5	35.4	48.9
T.G.P.	6.7	4.2	9.4	7.7	2.7	3.4	28.7	83.3
V.S.G.	32.1	45.2	26.1	35.8	5.9	9.4	18.6	21.3

Cuadro II

EVALUACION RADIOLOGICA :

No se presentaron cambios significativos en cuanto a grado de erosión, inflamación, espacio articular o mal alineación en el estudio radiológico de ingreso en comparación con la evaluación radiológica final.

EVALUACION INMUNOLOGICA :

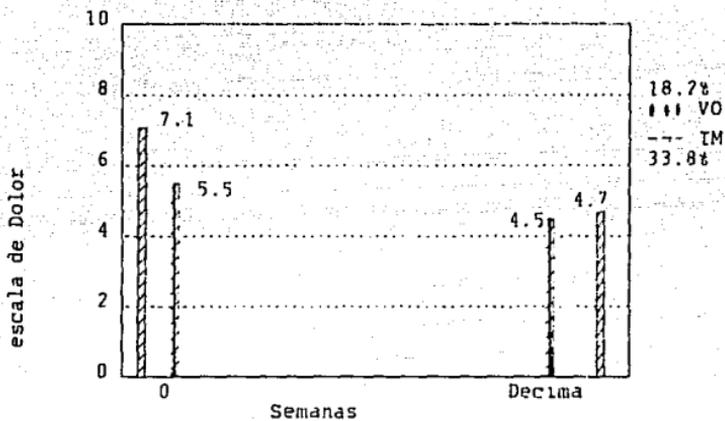
No se encontrarán diferencias significativas entre los reportes de perfil inmunológico humoral al inicio y al final del estudio, hasta las 10 semanas de tratamiento con MTX.

EFECTOS INDESEABLES :

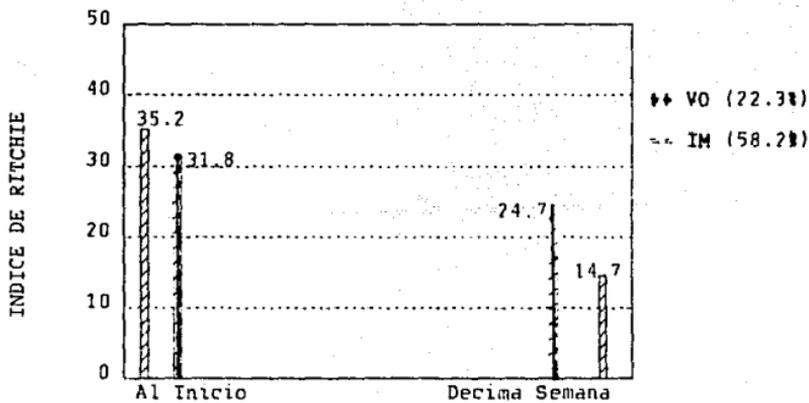
Ningun paciente ameritó por efecto indeseable; mantener la misma dosis que una semana previa, disminuir la dosis de MTX ni mucho menos suspender el tratamiento. 3 pacientes del grupo

del MTX vía oral (30%), presentaron síntomas ácido péptico leves durante la novena y décima semana de tratamiento y cedió con tratamiento antiácido convencional. 1 paciente del grupo del MTX por vía IM (10%), presentó en la semana 10 del estudio úlceras orales que curaron con tratamiento convencional local (Cambio de pH oral). No se presentó ningún otro efecto indeseable clínicamente relevante.

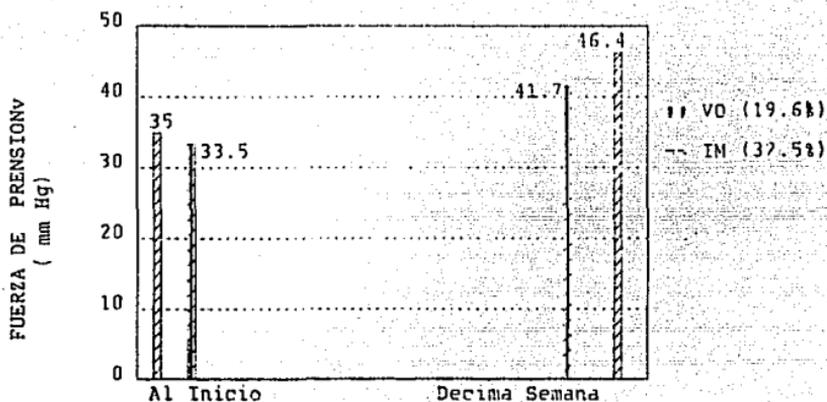
GRAFICAS



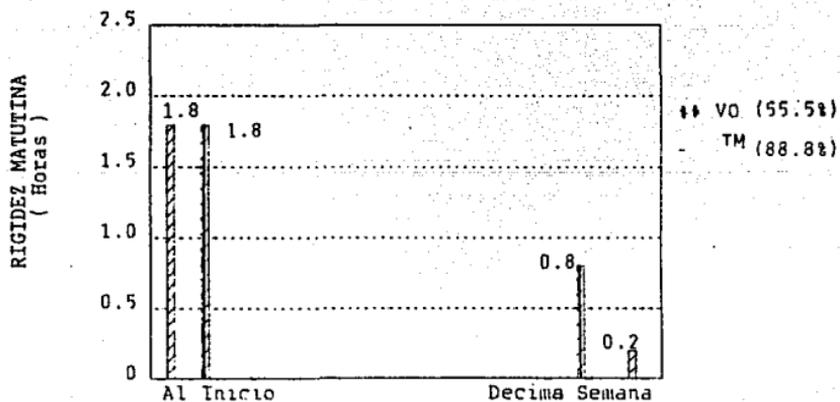
Grafica No. 1



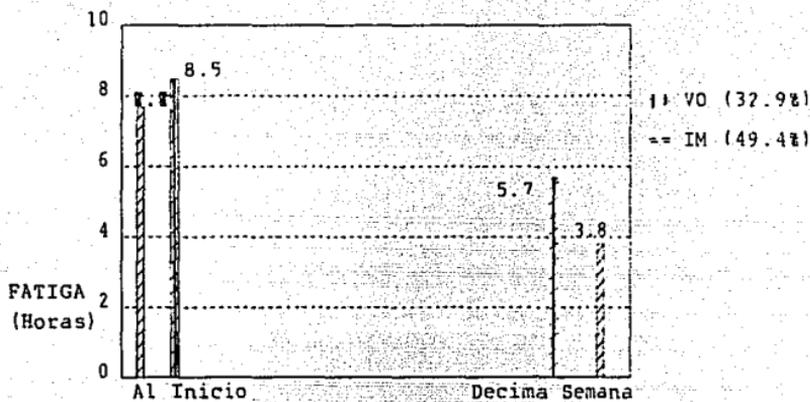
Grafica No. 2



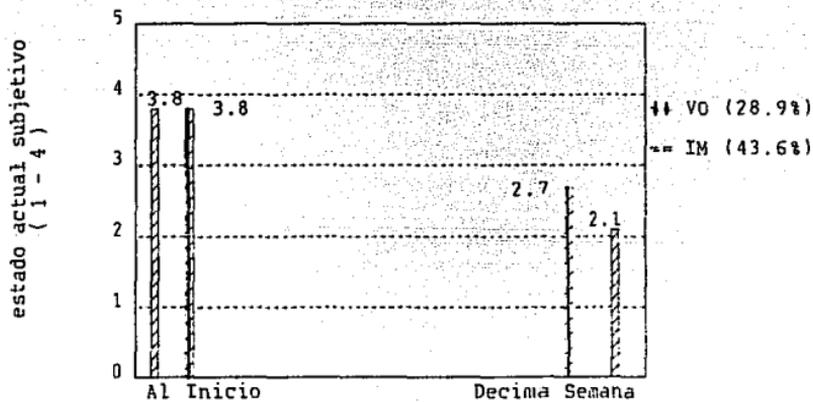
Grafica No. 3



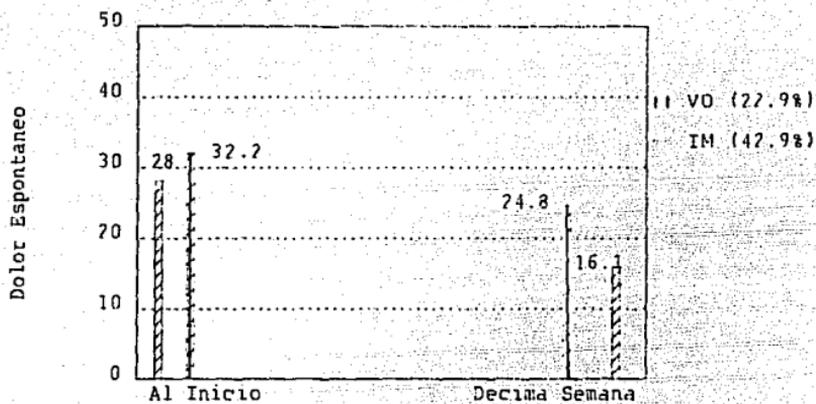
Grafica No. 4



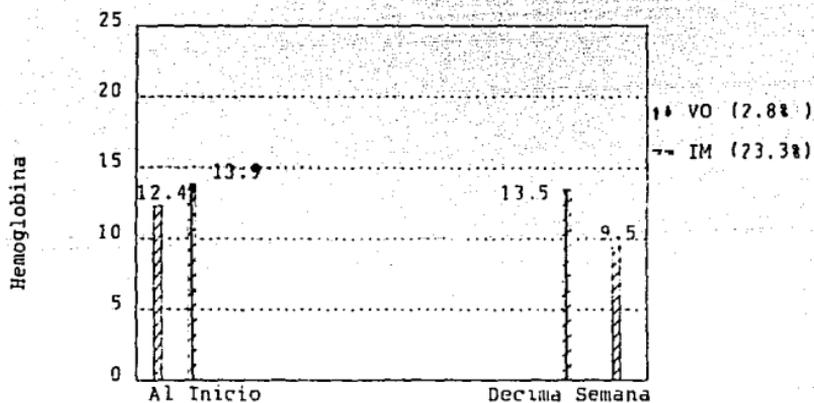
Grafica No. 5



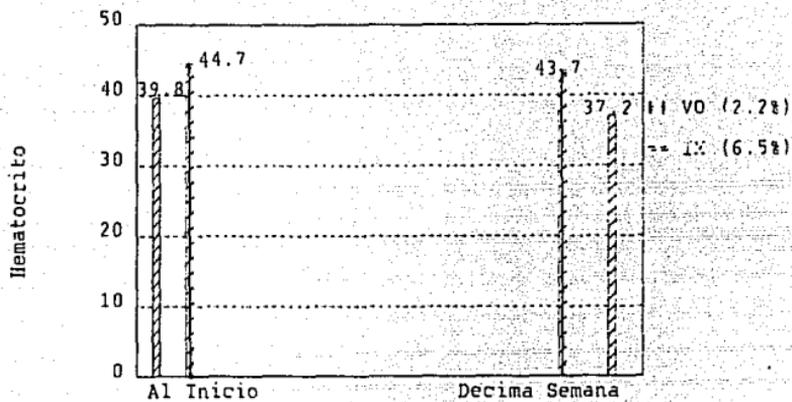
Grafica No. 6



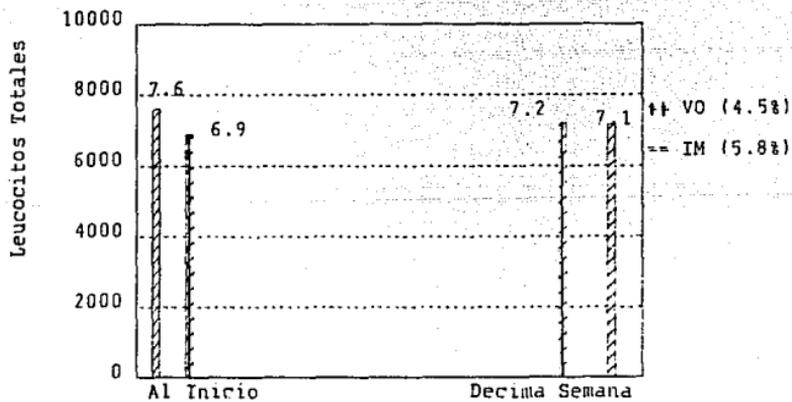
Grafica No. 7



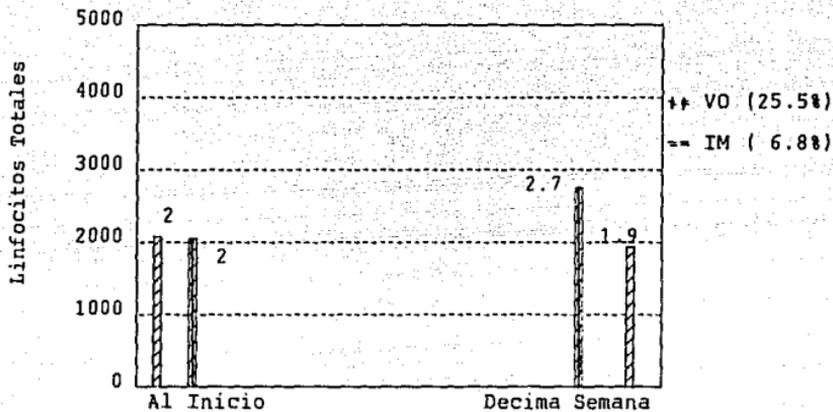
Grafica No. 8



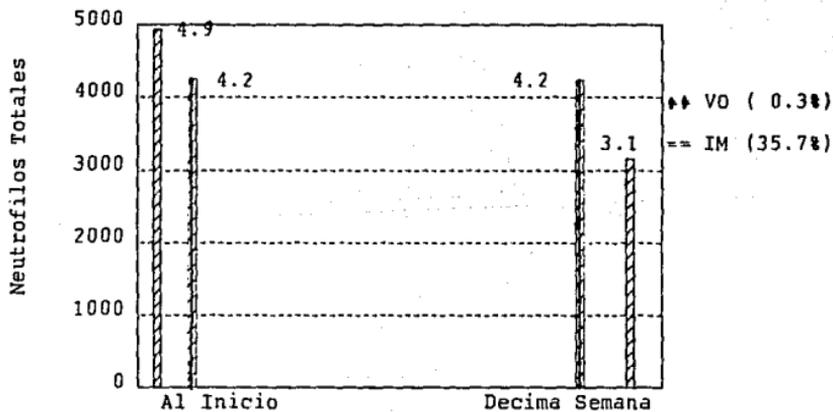
Grafica No. 9



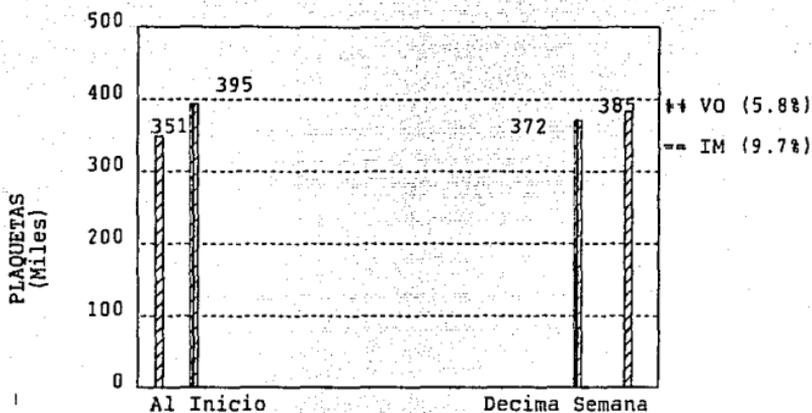
grafica No. 10



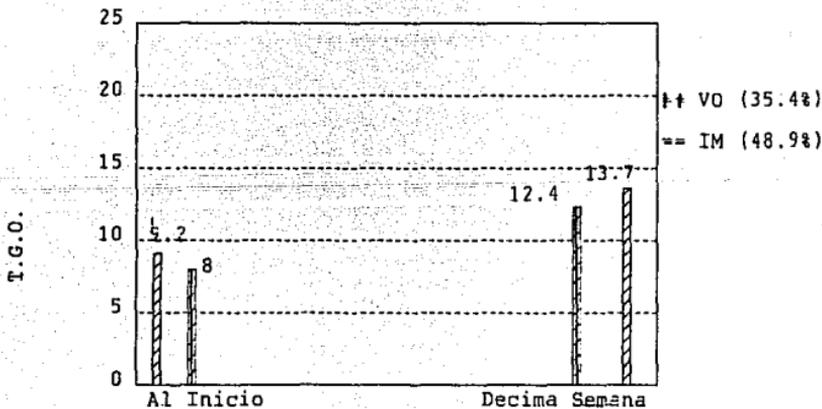
Grafica No. 11



Grafica No. 12

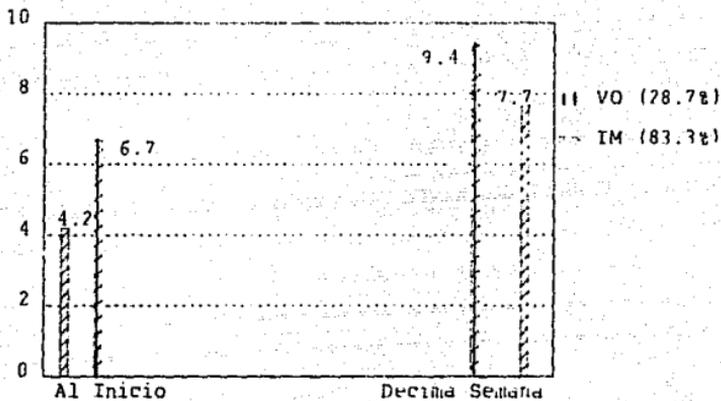


Grafica No. 13



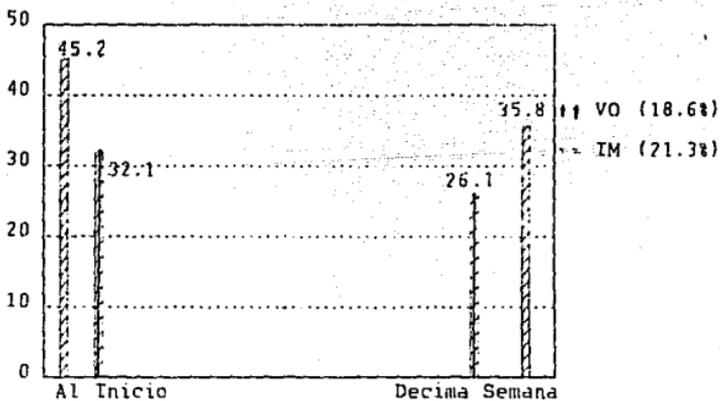
Grafica No. 14

T.C.P.



Grafica No. 15

V.S.C.



Grafica No. 16

**ESTA TESIS NO DEBE
DISCUSION SALIR DE LA BIBLIOTECA**

DE LA EVALUACION CLINICA:

Apreciamos en terminos generales una diferencia significativa entre los dos grupos de estudio, el MTX administrado por vía IM supera en todos los rubros de evaluación clínica al grupo del MTX administrado por VO, cuestión hasta ahora no reportada en estudios clínicos controlados que confrontaran estas dos vías.

Si observamos el estado de ingreso de los pacientes de los 2 grupos, no había diferencias muy importantes en su evaluación clínica, lo que más sensibilidad da a los resultados obtenidos; así tenemos que el MTX administrado por vía IM supera en escala de dolor, rigidez matutina, fatiga, estado actual subjetivo y dolor espontáneo, que aunque son parámetros fundamentalmente subjetivos, reflejan en los resultados obtenidos que la vía IM puede ser la ideal para la administración del MTX en la remisión de la enfermedad en pacientes refractarios a otros inductores de remisión. Pero esta vía puede influir psicológicamente en los pacientes e inducirlos a pensar de que se está tratando mejor su enfermedad que en ocasiones previas, también puede influir el mejor control de la dosis administrada por la vía IM, ya que al evitarse el paso del MTX por el tracto digestivo, en el cual diferentes condiciones puede influir en su absorción. Así mismo en favor de la vía de administración IM, está el hecho de que el índice de Ritchie también fue superior en el grupo del MTX por vía IM, Parámetro que en manos del mismo médico explorador se convierte en un dato objetivo.¹¹

DE LA EVALUACION BIOQUIMICA:

No apreciamos cambios bioquímicos de los parámetros ordinarios evaluados en los dos grupos; así tenemos que la cuenta plaquetaria y leucocitaria, que son las líneas celulares más habitualmente afectadas (por ser de crecimiento rápido)⁷ por el efecto del MTX en la médula ósea, no se vieron afectadas en su número y en su función (ausencia de sangrado y/o infecciones a cualquier

nivel, durante todo el estudio) en ninguno de los dos grupos.

La Hemoglobina y el hematocrito mostrarón caídas (sin evidencia de sangrado a ningún nivel) hasta niveles considerados como leves, que no ameritarón disminuir la dosis, ni suspender la medicación con MTX. En la literatura internacional no se reporta este efecto como causa de suspensión del medicamento (este efecto puede ser revertido según estudios previos reportados, con dosis convencionales de ácido fólico, lo que puede dar pauta para investigaciones futuras, ya que el ácido fólico disminuye los efectos indeseables del MTX, sin afectar la eficacia del MTX en la remisión de la enfermedad)¹⁹. La discreta elevación de aminotransferasas observada sobre todo en el grupo de administración IM, es semejante con lo reportado por la literatura, sin embargo, la elevación no fue severa, y no hubo otros cambios en el resto de pruebas de función hepática, por lo que tampoco se afectó el protocolo de tratamiento en este renglón evaluado, además de que en la literatura previa, a altas dosis de MTX en grandes números de biopsia hepática, fue muy bajo el porcentaje de cirrosis hepática inducido por MTX (2%)¹⁸.

La VSG, reactante de fase aguda y uno de los más específicos para evaluar la actividad o remisión de la enfermedad, disminuye en forma similar en los dos grupos de estudio, lo que da la pauta a considerar las dos vías como efectivas para la remisión bioquímica de la AR, pero sin las ventajas observadas en el presente trabajo sobre la evaluación clínica del MTX por vía IM. No hubo cambios significativos en los dos grupos en la evaluación inmunológica humoral, las cuales permanecieron prácticamente sin cambios. Lo cual se asemeja con reportes previos⁷, en los que solo dosis altas de MTX (como las usadas en Oncología) afectan al sistema inmune humoral. Por el diseño del estudio y por limitaciones técnicas, no fue posible evaluar la respuesta inmune celular, sin embargo, no se han reportado cambios importantes de esta en los pacientes tratados con MTX⁷. No se encontrarón cambios bioquímicos ni clínicos que condujeran a daño renal o dermatoló-

gico en los pacientes, además de que como se mencionó, la adecuada selección de pacientes limita con mucho la aparición de efectos indeseables.

DE LA EVALUACION RADIOLOGICA:

En similitud con reportes de la literatura internacional,¹² los cambios radiológicos son muy pobre o nulos. Radiológicamente no hubo regresión de los cambios típicos de la AR, y por el tiempo de evaluación de los pacientes, no fué posible evaluar regresión de los mismos, por lo que concluimos que en la remisión de la enfermedad, no es necesario el control radiológico repetitivo, ya que no influye en el criterio al momento de modificar la dosis del MTX, y sí, en cambio impacta en el costo del tratamiento del paciente refractario.

DE LOS EFECTOS INDESEABLES:

El 30% de los pacientes del grupo de administración VO, presentaron efectos indeseables del tipo de manifestaciones ácido pépticas, que no obligó a modificar el protocolo de tratamiento, esto no difiere de lo reportado por la literatura, en el sentido de que el MTX administrado por vía oral, tiende a producir enfermedad ácido péptica por el hecho de producir hiperclorhidria,¹ lo cual sustenta el hecho de preferir la vía IM, ya que evita este efecto indeseable. Solo un paciente del grupo de administración IM (10%) presentó úlceras orales, que respondieron con tratamiento convencional local (cambio de pH y otras medidas de aseo local).

El bajo porcentaje de efectos indeseables lo atribuimos a la adecuada selección de pacientes, que definitivamente influye en la presentación de efectos indeseables, amén de las bajas dosis de MTX administrado. El hecho de excluir pacientes con daño hepático, renal, enfermedad ácido péptica o neoplasias ayuda no solo a disminuir la frecuencia de efectos indeseables, sino también a detectarlos en forma temprana. La definitiva exclusión de pacientes con embarazo (por lo probados efectos teratogenicos

del MTX)²², además del control de la fertilidad en las pacientes en etapa potencialmente reproductiva, excluyó definitivamente la posibilidad de teratogenicidad. Ninguno de los pacientes en los dos grupos de estudio se eliminó del protocolo, ya sea por alguno de los criterios previamente establecidos de eliminación o por abandono voluntario del estudio.

Este estudio indica que los pulsos semanales de MTX a dosis bajas es efectivo en el tratamiento de la inducción de la remisión de la AR activa refractaria, por mecanismos de acción aún no claros. Con cierta superioridad del MTX administrado por vía IM, sobre el MTX administrado por vía oral, por el hecho de superarlo en la mejoría clínica subjetiva, y por la menor frecuencia de efectos indeseables, lo debe hacer preferir al clínico la vía de administración intramuscular.

Por el diseño del estudio, el número de pacientes y el tiempo durante el cual se les administró el MTX a los pacientes, no fue posible determinar dosis ideal para la inducción y mantenimiento de la remisión de la AR refractaria, lo cual también da pauta a nuevas líneas de investigación.

CONCLUSIONES :

- 1 .- Los pulsos semanales de MTX a dosis bajas administrado por vía oral e IM son efectivos en la inducción a la remisión de la AR activa refractaria a otros inductores de remisión considerados como de segunda línea (D-Penicilamida, Azathioprina, Sales de Oro, etc...)
- 2 .- El MTX por vía IM, es superior al MTX por vía oral, en cuanto a eficacia y frecuencia de efectos indeseables.
- 3 .- No hay efectos indeseables importantes a corto plazo por las vía de administración IM, pero son necesarios mayor tiempo de estudio y tal vez mayor número de pacientes para determinar con certeza el potencial tóxico y eficacia continua del MTX por vía IM a dosis baja en AR activa refractaria.

- 4 .- No hay cambios bioquímicos inmunológicos importantes con el MTX administrado por vía IM.
- 5 .- Una adecuada selección de los pacientes que reciban MTX, reduce significativamente los efectos indeseables del medicamento.
- 6 .- Son necesarias futuras investigaciones, para establecer el papel del ácido fólico, sobre los efectos indeseables del MTX, y para determinar dosis ideal útil en la inducción y mantenimiento de la remisión de la AR activa.

B I B L I O G R A F I A

1. Anderson, S., y cols. LONG-TERM METHOTREXATE THERAPY FOR RHEUMATOID ARTHRITIS. *Semin Rheum Arthr* 20(5);317-331, Abril 1991. Salt Lake City.
2. Furst, D., y cols. METHOTREXATE IN RHEUMATOID ARTHRITIS. *Arthr and Rheum* 31(8);305-314, Marzo 1988. Nueva York.
3. Weinblatt y cols LONG-TERM PROSPECTIVE TRIAL OF LOW DOSE METHOTREXATE IN RHEUMATOID ARTHRITIS. 31(2);167-175, Febrero 1988, *Arthr and Rheum*. Boston M.
4. Kremer y cols. A LONG-TERM PROSPECTIVE STUDY OF THE USE OF METHOTREXATE IN RHEUMATOID ARTHRITIS. *Arthr and Rheum* 31(5), Mayo 1988, Albany NY. Pags:577-584.
5. Alarcón, G., y cols. METHOTREXATE IN RHEUMATOID ARTHRITIS. *Arthr and Rheum* 32(6);671-676, Jun 1989, Alabama.
6. Tugwell y cols. METHOTREXATE IN RHEUMATOID ARTHRITIS. *Ann Int Med* 107(3);358-366. septiembre 1987. Ontario Canada.
7. Segal y cols. METHOTREXATE: MECHANISM OF ACTION IN RHEUMATOID ARTHRITIS. *Semin Arthr and Rheum* 20(3);190-199. Diciembre 1990 Revohot Israel.
8. Andersen y cols. WEEKLY PULSE METHOTREXATE IN RHEUMATOID ARTHRITIS. *Ann Int Med* 103(4);489-496, 1985, San Antonio Texas.
9. Kremer y cols THE SAFETY AND EFFICACY OF THE USE METHOTREXATE IN LONG-TERM THERAPY FOR RHEUMATOID ARTHRITIS. *Arthr and Rheum* 29(7);822-831, Julio 1986, Albany, NY.
10. Morgan y cols. THE EFFECT OF FOLIC ACID SUPPLEMENTATION ON THE TOXICITY OF LOW-DOSE METHOTREXATE IN PATIENT WITH RHEUMATOID ARTHRITIS. *Arthr and Rheum* 33(1), Enero 1990, Alabama. 9-18.
11. Ritchie y cols. CLINICAL STUDIES WITH AN ARTICULAR INDEX FOR THE ASSESSMENT OF JOINT TENDERNESS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS. *Quarterly J Med* 147;393-406, Julio 1968, Glasgow, Escocia.
12. Willkens, R. RESOLVE: METHOTREXATE IS THE DRUG OF CHOICE AFTER NSAIDS IN RHEUMATOID ARTHRITIS. *Semin Arthr and Rheum* 20(2); 76-80, Octubre 1990, Washington.
13. Weinblatt y cols. EFFICACY OF LOW-DOSE METHOTREXATE IN RHEUMATOID ARTHRITIS. *N Eng J Med* 312(13);818-822, Marzo 1985. Boston.
14. Sambrook, N., y cols COMPARISON OF METHOTREXATE WITH AZATHIO-

- PRINE OR 6-MERCAPTOPYRIMIDINE IN REFRACTORY RHEUMATOID ARTHRITIS: A LIFE-TABLE ANALYSIS. Br J Rheum 25(4);372-375, 1986. Australia
15. Kremer y cols. METHOTREXATE METABOLISM ANALYSIS IN BLOOD AND LIVER OF RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS. ASSOCIATION WITH HEPATIC FOLATE DEFICIENCY AND FORMATION OF POLYGLUTAMATES. Arthr and Rheum 29(7);832-835, Julio 1986, Dallas Texas.
 16. Perhala, R., y cols. PATIENTS TREATED WITH METHOTREXATE VERSUS NOT TREATED WITH METHOTREXATE. Arthr and Rheum 34(2);146-152, Febrero 1991, Cleveland Ohio.
 17. Brooks y cols. PHARMACOKINETICS OF METHOTREXATE ADMINISTERED BY INTRAMUSCULAR AND SUBCUTANEOUS INJECTIONS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS. Arthr and Rheum 33(1);91-94, Enero 1990 Atenas.
 18. Tugwell y cols. METHOTREXATE IN RHEUMATOID ARTHRITIS. Ann Int Med 110(8);581-583, Abril 1989, Ontario Canada.
 19. Kimberly Stewart y cols. FOLATE SUPPLEMENTATION IN METHOTREXATE TREATED RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS. Semin Arthr and Rheum 20(5);322-338, Abril 1991, Cleveland Ohio.
 20. Scully, C., y cols. LONG-TERM THERAPY FOR RHEUMATOID ARTHRITIS. Semin arthr and rheum 20(5);317-331, Abril 1991, Salt Lake City UT.
 21. Spector, T., RHEUMATOID ARTHRITIS. Rheum dis clin North Am 16(3);513-537, Agosto 1990, London Inglaterra.
 22. Koslowsky, R., y cols. OUTCOME OF FIRST-TRIMESTER EXPOSURE TO LOW-DOSE METHOTREXATE IN EIGHT PATIENTS WITH RHEUMATIC DISEASE. Am J Med 88;589-592, Junio 1990, Cleveland Ohio.