

11227

85  
?ej.

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 CON  
FALLA DE ORIGEN

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE  
Especialista en:  
MEDICINA INTERNA  
PRESENTA:

DR. JOSE HECTOR SANCHEZ MIJANGOS

MEXICO, D.F.

1 9 9 2



## **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

PAGINA

INTRODUCCION.....	1
<b>ARTHRITIS REUMATOIDE</b>	
Generalidades.....	1
Clasificación.....	2
Epidemiología.....	3
Etiología.....	3
Patogénesis.....	3
Manifestaciones Clínicas.....	5
M. Articulares.....	5
M. Extra-articulares.....	9
Clasificación Funcional.....	18
Tratamiento General.....	19
Terapia Farmacológica (Médica).....	22
Recursos Quirúrgicos.....	24
METHOTREXATE.....	26
Efectos Colaterales.....	28
Mecanismo de Acción.....	29
Efectos Tóxicos en AR.....	30
<b>DESARROLLO DEL ESTUDIO</b>	
Material y Métodos.....	32
Diseño.....	33
Evaluación Clínica.....	33
Exámenes de Laboratorio.....	34
Análisis Estadístico.....	34
<b>RESULTADOS.....</b>	
Eficacia Clínica.....	34
Exámenes de Laboratorio.....	35
Efectos Colaterales.....	36
Infecciones Agregadas.....	37
Efectos Colaterales.....	37
DISCUSION Y CONCLUSIONES.....	38
TABLAS.....	40
BIBLIOGRAFIA.....	57



## METHOTREXATE A DOSIS BAJAS SEMANALES EN EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

### INTRODUCCION

Dentro del gran campo de la reumatología, destaca la **Artritis Reumatoide**, que como entidad nosológica se reconoce como la enfermedad articular inflamatoria, crónica, sistémica más frecuentemente observada en este campo de la medicina. Su particular importancia radica en que si no es tratada adecuadamente, llega a provocar deformidad articular e incapacidad permanente, causando con ello un gran costo social. Desde el punto de vista epidemiológico, sabemos que en los Estados Unidos se presenta con una frecuencia del 3% en la población general.

La etiología de la enfermedad aún no es conocida, pensándose que se presenta con la competencia de un factor ambiental (virus?), sobre un huésped susceptible, desencadenando así las alteraciones fisiopatológicas que mencionaremos en capítulos subsecuentes. El tratamiento de esta entidad y sus complicaciones, ha sido un reto para el médico en todos los tiempos. Sin embargo, desde finales del siglo pasado, con el descubrimiento de la aspirina, se inició una nueva era en el tratamiento de esta enfermedad, conocida como la era de los antiinflamatorios no esteroideos, que hasta la fecha siguen siendo un pilar importantísimo del manejo farmacológico. Esta familia de drogas ha demostrado eficacia, ya sean solas o combinadas con esteroides e incluso con drogas inductoras de remisión, tales como penicilamina, azatioprina, cloroquina y sales de oro. Con todas estas drogas y las posibilidades de combinarse, se logra un adecuado control de la enfermedad en la mayoría de los casos. Sin embargo, existe un pequeño porcentaje de la población que padece **artritis reumatoide** que no responde a estas medidas, obligando al médico a intentar otras terapias.

El methotrexate se encuentra en uso clínico desde 1951 (1) y, al parecer, posee cualidades inmunosupresoras y antiinflamatorias. Su uso inicial fue el tratamiento de algunos tipos de cáncer y Psoriasis, observándose en esta última que mejoraba sustancialmente la artritis psoriásica. Esto llevó a pensar que podría ser de utilidad en el tratamiento de ciertos pacientes con **Artritis Reumatoide**. El primer reporte de utilidad en esta indicación, fue el de Gubner (1), el cual fue seguido hasta los años setentas con otras publicaciones con mejores diseños experimentales (2,3,4,5).

### ARTRITIS REUMATOIDE

#### GENERALIDADES

La **Artritis Reumatoide (AR)**, es la enfermedad articular crónica de origen inmunológico más frecuentemente observada en la práctica clínica. Afecta, principalmente, a las articulaciones diartroideas, generalmente en forma simétrica y la evolución suele llevar al

paciente a la deformidad e incapacidad funcional (6). Aunque el tejido "blanco" es la articulación, suele causar también manifestaciones extra-articulares en órganos tales como corazón, pulmón, esclera, cuerdas bucales, intestino, pericardio, vasa nervorum, etc. Dichas manifestaciones extra-articulares, obedecen a dos procesos patológicos bien definidos, que son:

- 1) Nódulos subcutáneos
- 2) Vasculitis

#### CLASIFICACION

La AR puede clasificarse desde varios puntos de vista. Sin embargo, en base a las manifestaciones clínicas, la Asociación Reumatológica Americana, en 1963, publicó una serie de criterios para realizar el diagnóstico; estos criterios se han revisado con cierta regularidad y, en 1982, se publicaron los que se encuentran actualmente vigentes. En base a los criterios que mencionaré más adelante la AR se clasifica en:

- AR clásica (si cumple con 7 criterios)
- AR definida (si cumple con 5 criterios)
- AR probable (si cumple con 3 criterios)

Los criterios son:

- ♦ Rigidez matutina (por lo menos durante 6 semanas).
- ♦ Dolor al movimiento en por lo menos una articulación.
- ♦ Flogosis de una articulación, representando hinchazón o acumulación de líquido a expensas de tejidos blandos.
- ♦ Flogosis de por lo menos otra articulación (con un intervalo asintomático entre la primera y la segunda, no mayor de tres meses).
- ♦ Flogosis articular simétrica con compromiso simultáneo de la misma articulación en el lado opuesto, con excepción de las interfalángicas distales.
- ♦ Nódulos subcutáneos sobre prominencias óseas, en superficies extensoras o en regiones yuxtaarticulares.
- ♦ Alteraciones radiológicas características de AR (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 AR).

- ♦ Presencia de factor reumatoide (por cualquier método con menos de 5% de positividad en controles normales).
- ♦ Coágulo de mucina pobre en líquido sinovial.
- ♦ Cambios histológicos característicos en la membrana sinovial con tres o más de los siguientes: proliferación de las células sinoviales superficiales, infiltrado linfocitario o plasmocitario, hipertrofia de las vellosidades, depósito de fibrina y focos de necrosis celular.
- ♦ Alteraciones histológicas características en nódulos: focos granulomatosos con zonas centrales de necrosis rodeada de proliferación de células fijas, fibrosis periférica e infiltrado inflamatorio perivascular.

Dado que la enfermedad puede aparecer antes de los 18 años de edad, se puede clasificar también como **AR del adulto** y **AR juvenil**, siendo ésta última de peor pronóstico, ya que los mecanismos de daño articular se desencadenan desde una edad temprana y, por lo tanto, la incapacidad funcional, así como las manifestaciones extraarticulares y sus complicaciones son más frecuentes.

#### **EPIDEMIOLOGIA**

Los estudios epidemiológicos en los Estado Unidos, revelan que, cerca del 3% de la población, padece **AR**. Sin embargo, en nuestro país se estima que el 1.55% de la población padece esta enfermedad. No existe predilección racial; no obstante, hay mayor frecuencia del sexo femenino en una proporción de 3:1. En el caso de la **AR juvenil**, la proporción es de 2:1, datos estimados para nuestro país calculan cerca de 30,000 casos de **AR juvenil**.

#### **ETIOLOGIA**

La etiología de esta entidad nosológica, aún es desconocida. Sin embargo, se ha relacionado la presencia del antígeno de histocompatibilidad HLA-D locus Dw4 en la **AR del adulto** y en la **AR juvenil** el HLA-27, lo cual sugiere alguna anomalía genética como factor predisponente y la posible interacción de algún factor externo, para así desencadenar la enfermedad.

#### **PATOGENESIS**

La alteración básica en la **artritis reumatoide** es de tipo inmunológico. Sin embargo, aún no ha sido posible determinar el origen de ésta 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 (7).

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.

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

Por otro lado, se ha pensado que sólo una alteración endógena sea la que provoca los cambios inmunológicos, como por ejemplo el que existan colonias 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, producir **artritis reumatoide**.

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 o vía clásica (Clr, Cls, C4, C2, C3, C5, C6, C7, C8, C9). 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 éstos, 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 sí son significativas para el diagnóstico.

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.

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; o, en su defecto, generar una respuesta inmune a un antígeno del huésped, o a un virus unido a una proteína del huésped.

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 huésped 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, periódica, poliarticular y/o monoarticular.

### INSIDIOSO

En 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 más de media hora y pueden pasar 2 o más horas, antes de que el paciente se sienta suficientemente flexible para iniciar actividades físicas 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 comienzan a verse afectadas por el mismo proceso.

### AGUDA

Este cuadro ocurre en el 10 a 20% de los pacientes. Se presenta con dolor e inflamación súbita en múltiples articulaciones, acompañadas de calosfrío, 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.

### 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**.

### POLIARTRICULAR

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** tiene 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, ésta persistirá varias semanas. Puede haber adolorimiento muscular, sin datos objetivos de inflamación articular en cualquier parte del cuerpo.

#### **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 anomalías 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.

Cualquiera que sea la forma de inicio, la enfermedad evolucionará más o menos rápidamente 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 interóseos, disminuye la fuerza de prensión del paciente, no puede empuñar firmemente.

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.

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.

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

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

Las articulaciones temporomandibulares y esternoclaviculares se afectan raramente.

#### **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 esta 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.

El dolor en la parte posterior del talón, se debe con frecuencia a la tendinitis del Aquileo o a bursitis retrocalcánea. El dolor de la parte baja del talón, generalmente se debe a inflamación de la fascia plantar.

Las articulaciones de las rodillas se encuentran comunmente afectadas. Se desarrolla laxitud de los ligamentos colaterales medios y de los ligamentos cruzados.

La cadera puede afectarse, aunque afortunadamente no es común.

#### **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 ha demostrado que todas las articulaciones sinoviales pueden encontrarse afectadas y, en algunos pacientes, las bursas interespinosas.

Las articulaciones crioaritenoides ocasionalmente pueden afectarse y provocar disfonía.

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 peculiar para permitir hacer el diagnóstico de primera intención. No obstante, en ocasiones el cuadro no es florido; entonces, el médico deberá emplear métodos auxiliares que le permitan establecer el diagnóstico.

## MANIFESTACIONES EXTRA-ARTICULARES

### 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.

### 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 antihelix 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.

## SISTEMA RETICULOENDOTELIAL

### GANGLIOS LINFATICOS

No es raro hallar un aumento de tamaño en los ganglios linfáticos que drenen 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 da 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.

#### **SINDROME DE FELTY**

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

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**.

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.

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.

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.

### **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 puede ser agudo o subagudo.

**CURSO AGUDO:** En muchos aspectos semeja la **poliartritis nudosa**. 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, episcleritis, células LE positivas y títulos altos de factor reumatoide.

**CURSO SUBAGUDO:** En este tipo de artritis inflamatoria, la gravedad puede oscilar desde ser asintomática, hasta severa. Las formas ligeras son las más comunes. Estudios necrópsicos 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**.

#### **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 intraluminal.

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.

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 más frecuente que se presente una neuropatía periférica simétrica. Los tipos más frecuentes de esta última son:

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

Ambas se encuentran asociadas con seropositividad, nódulos y vasculitis.

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.

## 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.

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.

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 Sjogren caracterizado por xeroftalmia, xerostomia y artritis reumatoide.

Su frecuencia varía 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, pérdida del gusto, anosmia y pérdida 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.

**Epi escleritis:** 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 esté 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 sinequias por adherencias entre el iris y el cristalino, con el riesgo consiguiente de desarrollar un glaucoma.

El tratamiento consiste en la instalación inmediata de 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 de 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 más frecuentemente causan estas lesiones, son la cloroquina y los esteroides.

#### **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 más propensos a presentar esta complicación.

El derrame suele ser de tamaño moderado y puede ser bilateral. Los enfermos que lo presentan, tienden a tener una **artritis reumatoide** más grave, que se manifiesta por la presencia de nódulos subcutáneos. Los síntomas clínicos son dolor pleural y disnea. La aspiración suele mostrar un líquido ambarino con una densidad superior a 1015. La concentración de proteínas suele ser superior a los 33mg x 100 ml. y el número de células oscila entre 1000 y 5000 x mm<sup>3</sup>; en algunos casos suele 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, muestran 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.

#### **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, tanto 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 más frecuencia, en pacientes con artritis reumatoide y síndrome de Sjogren.

Las glándulas submucosas de la laringe, tráquea 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.

#### **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.

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. Histológicamente existe una proliferación del tejido fibroso intersticial alrededor de los pequeños bronquiolos y en las paredes alveolares, las cuales se engruesan alterándose así la transferencia gaseosa. En los espacios intersticiales se ve un infiltrado de linfocitos y células plasmáticas.

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 aumentado 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 in vitro, podrían precipitar en los capilares pulmonares e iniciar la secuencia de alteraciones que llevarían a la fibrosis pulmonar.

#### **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 subcutáneos y comunmente periféricos.

La localización puede ser subpleural y la cavitación en la pleura, puede dar lugar a un derrame o a un pionesumotorax. Otras

complicaciones son la rotura en un bronquio o la infección tuberculosa secundaria.

#### **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 varía 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.

#### **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 trastornos de inervación propio ceptivos o a una miosistis que causan disminución en el hierro sérico. Sin embargo, no se corrige con la administración de hierro. Existe una correlación entre el grado de anemia y la gravedad de la enfermedad. Por lo general, la médula es normoblástica y ligeramente hipoceular.

##### **ANEMIA MACROCITICA**

Su frecuencia en este padecimiento es superior a la de la población general. Cuando la anemia es grave, suele ser debido a una anemia pernicioso. Sin embargo, no existen pruebas de una asociación entre anemia pernicioso y **artritis reumatoide**, ni se encuentra mayor

frecuencia autoanticuerpos de las células parietales gástricas en los pacientes con la enfermedad.

En cualquier paciente con **artritis reumatoide** que presente anemia megaloblástica, debe buscarse la posible existencia de una deficiencia de vitamina B12 y ácido fólico y recibir un tratamiento adecuado.

#### **HIPERVISCOSIDAD DEL SUERO**

Es consecutiva al aumento de gammaglobulinas, principalmente las de peso molecular más 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, cutánea o nasal, nistagmus, cefalea, neuropatía periférica, dolor abdominal, insuficiencia cardiaca o infarto intestinal.

Este síndrome no es frecuente y cuando ocurre, puede requerir de plasmaféresis.

#### **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 trombocitosis que excede a las 400 000 x mm<sup>3</sup>. Sin embargo, la agregación plaquetaria está retardada.

### **SISTEMA MUSCULO ESQUELETICO**

#### **MUSCULOS**

La biopsia de los músculos estriados muestra vasculitis en aproximadamente el 10% 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 tinfofoquinasa, 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 es 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 oseas, 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.

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 el **artritis reumatoide**.

## 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.

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

## CLASE FUNCIONAL

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

**CLASE I.** Remisión o capacidad de desarrollar actividades normales.

**CLASE II.** Restricción moderada, pero con capacidad para actividades normales.

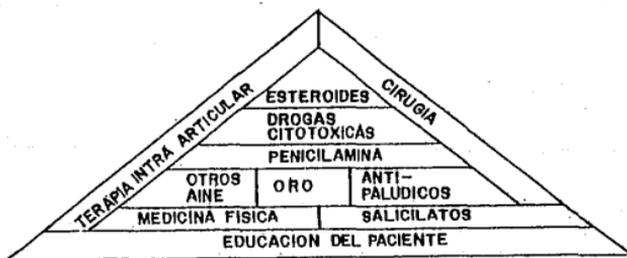
**CLASE III.** Restricción considerable, incapacidad para llevar a cabo la mayoría de las tareas de su ocupación usual o del cuidado de sí mismo.

**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%.

#### TRATAMIENTO

Los pacientes con **artritis reumatoide** no sólo 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 pirámide 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 educacion del paciente. La mayoría de los pacientes tienen sólo una vaga noción de lo que es la **artritis reumatoide** y cómo difiere de una artritis a otra.

Muchos pacientes creen erroneamente, 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.

El paciente debe aprender a ignorar los cambios diarios y a pensar en razon 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 un 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.

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.

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 es como aprender a tomar sus medicamentos adecuadamente y conocer la naturaleza de su enfermedad.

#### 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 cómo debe mover suavemente cada una de sus articulaciones, por lo menos una vez al día. Es más fácil realizarlos después de un baño caliente o de su ducha.

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

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 metatrosfalángicas inflamadas.

Como la **artritis reumatoide** a menudo afecta a la espina 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 inyectada 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 después regresar a dosis más tolerables.

Una dosis usual de inicio de tratamiento, es la de 9grs. 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 dosis 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.

Un indicador de que se han obtenido niveles útiles, estriba en la aparición de acufenos o hipoacusia, que de ser esporádicos, indican un nivel útil 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 entérica o añadidos de buffer que disminuyan su efecto irritante en el estómago.

A pesar de que los salicilatos son analgésicos, en ocasiones es necesario usar algún otro. En este caso, se puede añadir al tratamiento: acetaminofén, 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 fármacos, 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 períodos relativamente breves, hasta encontrar uno que dé respuesta satisfactoria. En ocasiones no se obtiene resultado completo o suficiente con ninguno de ellos, debiendo recurrirse a otras medidas.

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, ibuprofén, naproxen, ketoprofen, diclofenac sódico, sulindac, fenbufén.

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.

Puesto que los antiinflamatorios no esteroides 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.

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 antinucleares, debido a que los diversos antipalúdicos tienden a acumularse en la cornea y en la retina, su empleo requiere examen oftalmológico periódico. La hidroxicloroquina parece causar menos problemas que la cloroquina.

McCarty 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 enérgica.

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.

## TERAPIA CON CORTICOIDES

Los corticoides 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 retirárselos. Los pacientes así tratados, acaban teniendo el mismo grado de artritis, además de tener hipercortisonismo con sus propias y múltiples complicaciones.

Se ha sugerido no prescribir más 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 hipotálamo-hipofisario 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.

Otra de las excepciones para su uso son:

- ♦ El paciente con vasculitis secundaria.
- ♦ Localmente, es decir por vía intraarticular, en bursas 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.

### MANOS

En las articulaciones metacarpofalángicas se pueden realizar sinovectomías 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 artroplastía 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 artroplastía 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 cúbito.

#### **ARTICULACION 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, Muller y la Buckholtz. En ambas el elemento acetabular es de polietileno de alta densidad y el femoral de 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 ésta debe ser capaz de soportar la presión del elemento metálico.

#### **RODILLA**

La sinovectomía suele tener resultados satisfactorios. Cuando existe destrucción de uno de los platinos 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 antepie 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.

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

## M E T H O T R E X A T E

El **Methotrexate** (Acido 4 amino-N-metilpteroilglutámico) es un potente antagonista del ácido fólico. Ha sido utilizado como quimioterápico en múltiples enfermedades malignas. No obstante, desde hace veintisiete años, aproximadamente, ha sido usado para el tratamiento de una enfermedad no neoplásica (Psoriasis). En base a esta experiencia, se ha estimulado la investigación para la determinación de dosis, vida media, absorción y farmacocinética en general, así como mecanismo de acción. En los últimos diez años se ha utilizado como tratamiento de fondo (modificador de la enfermedad); en la **artritis reumatoide** los esquemas de tratamiento han sido muy variables. Sin embargo, se ha demostrado que en dosis bajas semanales (2.5 a 7.5 mg) hay remisión en el 70% de los pacientes con **AR**, los cuales no han respondido a otros esquemas de tratamiento con drogas que modifiquen la evolución.

A continuación, describiré las características farmacológicas del compuesto:

El nombre genérico en algunas regiones, es aminopterina (GB). Esta droga ha estado disponible desde 1951 y su uso, para enfermedades no neoplásicas, ha sido esporádico y sin bases teóricas bien documentadas; es un ácido 4 amino, 4 desoxi-N-metilfólico, y su actividad, es la de bloquear el metabolismo del ácido fólico, mediante la unión fuerte, pero reversible a la enzima Dihidrofolato reductasa y, por lo tanto, inhibiendo la conversión del dihidrofolato a tetrahidrofolato (Acido fólico). Esto provoca la generación de ácido timidílico en muy pocas o nulas cantidades, el cual es necesario para la producción de DNA y RNA, esto es un efecto que depende del ciclo vital de la célula y esto toma parte durante la fase S de maduración celular rápida. También es inhibida la síntesis protéica, disminuyendo la generación de glicina y metionina, a partir de serina y homocistina, respectivamente. Por lo tanto, la célula se atrapa en la etapa G.

En teoría, el MTX puede inhibir selectivamente la proliferación de células sinoviales, las cuales responden a la enfermedad inflamatoria de la articulación.

La absorción del medicamento es adecuada por VO a dosis de entre 5 y 10 mg, alcanzando curvas prácticamente iguales a las producidas mediante la vía parenteral. No obstante, las dosis mayores (20-35 mg) son absorbidas en forma incompleta e irregular; del 50 al 60% es fijado a proteínas (albúmina), por lo tanto, la administración conjunta con drogas, que también tengan esta característica, es peligrosa, ya que elevará las concentraciones séricas con mayores posibilidades de toxicidad, entre las drogas podemos mencionar: Probenecid, Fenilbutazona y Colchicina, así como drogas antiinflamatorias No esteroideas.

La función renal juega un papel muy importante en la regulación de los niveles séricos, ya que el 80-90% del MTX administrado, aparece en la orina sin metabolizarse. Por lo tanto, un paciente con depuración de creatinina menor de 50 ml/min, presentan disminución en la capacidad de eliminar el medicamento; por ello, esta es una contra indicación relativa y estos pacientes deberán iniciar con dosis bajas (2.5 mg/sem) y aumentar si no hay efectos tóxicos. Por otro lado, existe la facilidad de administrar Ac Fólico para disminuir la toxicidad debida a la dosis.

La toxicidad incluye: náusea, debilidad, leucopenia, dermatitis, estomatitis, alopecia, sangrado gastro intestinal o ulceraciones, diarrea. Mielosupresión; esta aparece a las dosis bajas recomendadas con la asociación de Insuficiencia renal y es, generalmente, reversible con disminución en la dosificación.

## EFECTOS COLATERALES

Dado que el MTX actúa disminuyendo la síntesis de DNA y RNA, las células más afectadas son las que se encuentran en proceso de formar DNA (células en división) y ésto, explica el efecto benéfico en la psoriasis, además de alteraciones en el folículo piloso, mucosa gastro intestinal, médula ósea, etc.

En todas las series de estudio del MTX para distintos usos, como psoriasis, AR, neoplasias, destaca, principalmente, la aparición de hepatotoxicidad, la cual se observa poco a la dosis baja utilizada en la terapéutica de la AR.

Se han identificado otros efectos colaterales como depresión de la médula ósea, intolerancia gastro intestinal (hasta sangrado), esterilidad y oncogénesis, úlceras orales, caída del cabello, rash cutáneo, náuseas y vómito.

La hepatotoxicidad ha sido detectada desde 1971 por Roenigk, utilizando MTX diariamente para el Tx de Psoriasis. Sin embargo, hasta el momento no existe ningún parámetro para determinar la aparición de ésta, ya que se ha observado fibrosis hepática aún con pruebas de función hepática normales.

Se ha determinado que las pruebas de función hepática no predicen en forma confiable, la aparición de daño hepático.

En un estudio cooperativo, Weinstein y Roenigk (1973), determinan en biopsias hepáticas realizadas pre y post terapia con MTX, que los cambios morfológicos existentes pueden ser acelerados con el medicamento. Sin embargo, en otras series, la degeneración grasa no evolucionó hacia cirrosis aún cuando el MTX fue continuado.

En general, se ha determinado que la fibrosis hepática ocurre en el 17-25% de los pacientes y que la progresión hacia cirrosis fue poco usual y estuvo relacionada con los factores de riesgo y la dosis total acumulada; en cambio, no hay acuerdo con respecto a la dosis total acumulada necesaria para realizar biopsia y determinar si hay o no alteraciones histológicas. Algunos autores sugieren realizar la biopsia al alcanzar 1.5 gr.

Los factores que incrementan el riesgo son: abuso del alcohol, diabetes, obesidad, edad avanzada y pre-existencia de enfermedad renal.

La intolerancia gástrica es frecuente en todas las series e incluso se ha reportado sangrado de tubo digestivo en algunos pacientes. Estos efectos suelen ser transitorios y se acompañan de náuseas y vómitos, generalmente se presentan en las primeras semanas de tratamiento y se sugiere disminuir la dosis temporalmente.

La leucopenia ha aparecido en un porcentaje muy bajo (menor del 10%) en diversas series de estudios. Sin embargo, al parecer ésta no progresa si se suspende el medicamento; se ha visto con mayor frecuencia si hay daño renal previo, por lo que se recomienda disminuir la dosis a 2.5 mg semanales, si la depuración de creatinina es menor de 50 ml/min.

Se ha comentado que el uso de MTX puede favorecer la aparición de cáncer. Incluso en el estudio publicado por Willkens y Watson, en 1982, 2 pacientes (de 67) fallecieron de cáncer mientras estaban bajo Tx con MTX y la relación con la oncogénesis es imprecisa.

En una revisión realizada por Bailin y cols. (1974), estudiaron a 224 pacientes en un periodo largo de tiempo bajo Tx con MTX y no observaron incremento en las cifras de cáncer comparando con la población general; tampoco encuentran aparición predominante de algún tipo de tumor. Sin embargo, encuentran que hubo mortalidad en 3 pacientes por enfermedad hepática y un paciente por depresión de médula ósea y hemorragias.

Los reportes en la literatura, también mencionan la aparición de úlceras orales, alopecia y rash cutáneo.

#### MECANISMO DE ACCION

El mecanismo de acción en la AR, aparte de lo ya mencionado respecto de la inhibición de la hidrofolato reductasa, no se ha entendido bien hasta la fecha.

Se ha postulado, aparte, otros mecanismos de acción como:

- a. **Efecto antiinflamatorio**, ya que ha demostrado inhibir el flujo de macrófagos en desórdenes de la piel. Disminuye exudación, altera estímulos químicos (in vitro) y disminuye, también, la respuesta vasoactiva a serotonina, histamina y kaliceinas (Stevens 1969).
- b. **Inmunosupresión**: Si se administra MTX antes de un antígeno, hay supresión de la respuesta inmune primaria y disminución de la respuesta de los linfocitos T "helpers" y proliferación de Igg (Mitchel 1969).
- c. **Inhibición de proliferación de células sinoviales**: Estas células son parte importante en la reacción inflamatoria y destructiva de la articulación; al disminuir éstas, disminuye la inflamación. Esta hipótesis se encuentra apoyada por la aparición en la literatura de la aplicación de MTX intraarticular, provocando "sinovectomía química".

## **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 plazo a pesar de que no son bien conocidos, se tiene una vasta experiencia en su uso a largo plazo en Psoriasis.

### **GASTROINTESTINAL**

Las reacciones más comunes que se asocian a dosis bajas semanales de methotrexate son: anorexia, náusea, vómito y diarrea. Se presentan en el 10% de todos los pacientes, generalmente después de que se administra la droga. Las dosis mayores de 25 mgr son más tóxicas para el tracto gastrointestinal. Así mismo, se ha observado que entre el 10. y el 50. día posterior a la administración del methotrexate, se puede presentar eritema, erosiones dolorosas y ulceraciones en la mucosa oral.

### **ALTERACIONES DERMATOLÓGICAS**

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

### **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.

### **ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS**

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.

## ALTERACIONES DEL APARATO REPRODUCTOR

### Masculino:

El methrotexate ejerce efectos mínimos a este nivel, durante la quimioterapia se desarrolla oligoespermia.

Los niveles de hormona luteinizante y testosterona, son normales.

### Femenino:

Los niveles de hormona folículo estimulante, se elevan transitoriamente para volver a la normalidad 4 meses después de que la droga se discontinuó.

## 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, hidrocefalia, menigocéle y anencefalia.

## MALIGNIDAD

No hay evidencia de que el methotrexate sea agente carcinogénico. Se necesitan estudios a largo plazo, para definir el riesgo de padecer enfermedades malignas en esta población.

## ALTERACIONES PULMONARES

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

Las placas de torax que inicialmente son normales, desarrollan infiltrados difusos bilaterales. Pueden observarse infiltrados alveolares, infiltrados difusos nodulares, adenopatía hiliar y derrame pleural.

Se ha observado que los pacientes que ingieren salicilatos, methotrexate y además cursan con alteraciones de la función renal, presentan más frecuentemente neumonitis.

## ALTERACIONES VARIAS

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

## **ACCION DEL 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 hepática. Aunque histológicamente se ha demostrado fibrosis, también se ha relacionado cierta susceptibilidad genética 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 presentaron trastornos hepáticos ligeros: caracterizados por variaciones nucleares, glucogenación nuclear, grasas macrovesicular, necrosis hepatocelular y fibrosis septal.

Los hallazgos hepáticos, cuando se administran dosis diarias de methotrexate, son diferentes; la causa se ignora.

Las elevaciones transitorias de los niveles de aminotransferasano son parámetros adecuados para determinar enfermedad hepática. Sin embargo, cuando esta elevación se asocia con elevación lafosfatasa alcalina, puede indicar enfermedad hepática, 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 hepática. Esta lesión hepática, generalmente consiste en fibrosis.

## **DESARROLLO DEL ESTUDIO**

### **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 mala respuesta a antiinflamatorios no esteroideos, a inductores de remisión; algunos además esteroideos 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 más articulaciones inflamadas, seis o más 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 dependiente, obesidad (más de 10 kg por arriba del peso ideal), enzimas hepáticas dos veces por arriba de lo normal, leucocitos menores de 3,500 x mm<sup>3</sup>, cuentas plaquetarias menores de 1.5 x 10. mm<sup>3</sup>.

Se les realizó historia clínica y se evaluó su clase funcional. Los pacientes que se encontraban en tratamiento con antipalúdicos 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 fatiga
- 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 además, la mejoría articular subjetiva referida como **muy buena, buena, regular y mala.** La mejoría 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), determinaciones séricas de electrolitos, creatinina, urea, transaminasa glutámico oxalacética, transaminasa glutámico piruvica, fosfatasa alcalina, bilirrubinas totales y proteínas totales. También se realizó examen general de orina.

Los pacientes podían ser excluidos del estudio por cuentas de leucocitos menores de 3,300 x mm<sup>3</sup>. También se excluyeron los pacientes que presentaron aumento en los niveles de creatinina por arriba de 1.8 mgr/dl. Así como los valores de las enzimas hepáticas dos veces por arriba del máximo normal.

#### **ANALISIS ESTADISTICO**

Se realizó media, desviación estándar 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 glutámico oxalacética, proteínas totales y bilirrubinas séricas

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

#### **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 diagnósticos 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 0/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 8.33%.

Al 6o. mes se determinó respuesta Mala en el 10% de los 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 methotrexate 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 un 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 presentó 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 iniciar el estudio, fue de  $6.90 \pm 0.59$  cm. A las 4 semanas se reportó 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  $5.05 \pm 0.66$  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 estudio, 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  $7.8 \pm 3 \times 10^9$ ), al iniciar el estudio reportó cifra promedio de  $8.64 \times 10^9$ ; durante el primer mes de  $8.36 \times 10^9$ ; al 3er. de  $9.27 \times 10^9$ ; en el 6to. de  $7.45 \times 10^9$ ; y durante el 12vo. mes de  $5.80 \times 10^9$ ; 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  $29.23$  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  $\times$  mm<sup>3</sup>), se reportó, al inicio del estudio, un promedio de 395 000 plaquetas  $\times$  mm<sup>3</sup>; en el 1er mes de 440 000  $\times$  mm<sup>3</sup>; en el 3er de 393 000  $\times$  mm<sup>3</sup>; en el 6to de 370 000  $\times$  mm<sup>3</sup>; y en el 12vo. de 321 000  $\times$  mm<sup>3</sup>. 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 x 100 ml., en el 1er. mes de 25.3 Us x 100ml., en el 6to 24 de Us y en el 12vo. de 30 Us (Fig. 12)

La transaminasa glutámico piruvica (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 glutamico oxalacetica (valor normal de 8-20 U/lt), al inicio del estudio presentó valor promedio de 9.4 U/lt, en el 1er. mes de 8.2 U/lt, en el 3er. de 13.30 U/lt., al 6to 11.42 U/lt., y en el 12vo. de 12.8 U/lt. 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 3ro. 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 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/100ml., en el 3er de 0.45 mgr/10 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 náusea, vómito y úlceras orales, se presentaron con mayor intensidad a dosis semanales de 10 y 15 mgr de methotrexate. (Fig. 17)

La náusea 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%, rash cutáneo 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 glúteo, respectivamente.

## DISCUSION Y CONCLUSIONES:

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

El esquema terapéutico 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%, obteniéndose 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 (Índice 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 varió 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 articulaciones interfalángicas, no varió en forma considerable.

Tomando el índice de Ritchie como el parámetro más 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 hepática 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 gástrica que ameritó suspensión definitivo del tratamiento en el 35% de los pacientes, pero sin otros efectos tóxicos severos.

♦ ♦ ♦ ♦

TABLA I

VARIABLE	N = 14
EDAD PROMEDIO	49.5 AÑOS
RANGO	31-71 AÑOS
HOMBRES	2
MUJERES	12
PROMEDIO DE ENFERMEDAD	16 AÑOS

CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS Y CLINICAS DE LOS PACIENTES QUE INGRESARON AL ESTUDIO DE METHOTREXATE. EN ARTRITIS REUMATOIDE.

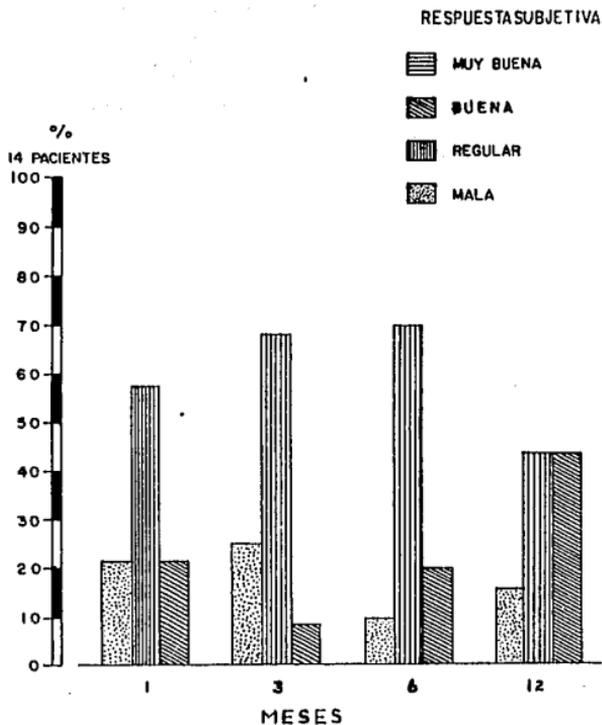


FIG. 2 - SECUENCIA EN TIEMPO DE LOS CAMBIOS EN LA EVALUACION SUBJETIVO DURANTE EL TRATAMIENTO CON METHOTREXATE.

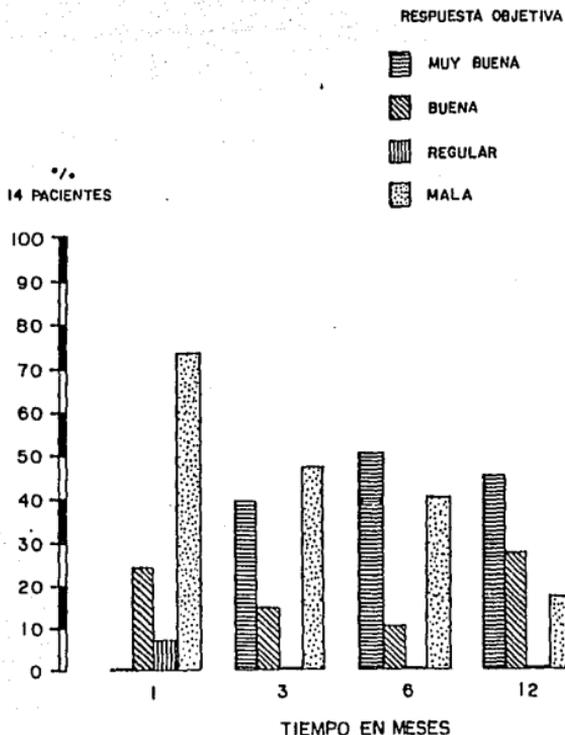


FIG. 3 SECUENCIA EN TIEMPO DE LA EVALUACION OBJETIVA (HIPERSENSIBILIDAD A LA PRESION) DURANTE EL - TRATAMIENTO CON METHOTREXATE.

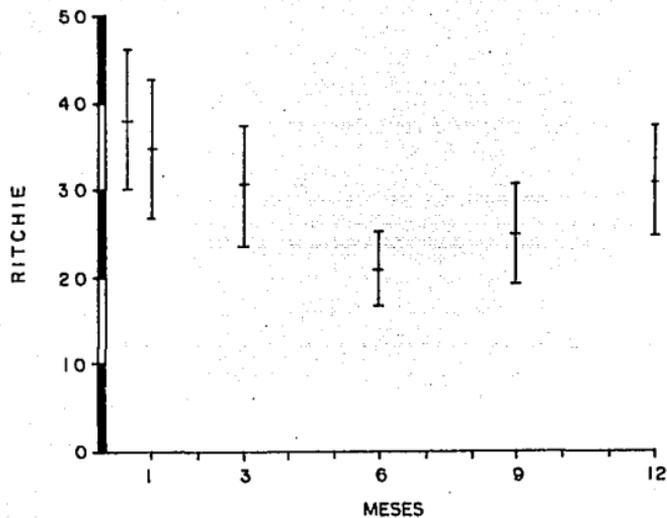


FIG. 4.- SECUENCIA DE LA EVALUACION CLINICA DEL INDICE DE RITCHIE DURANTE EL TRATAMIENTO CON METHOTREXATE.

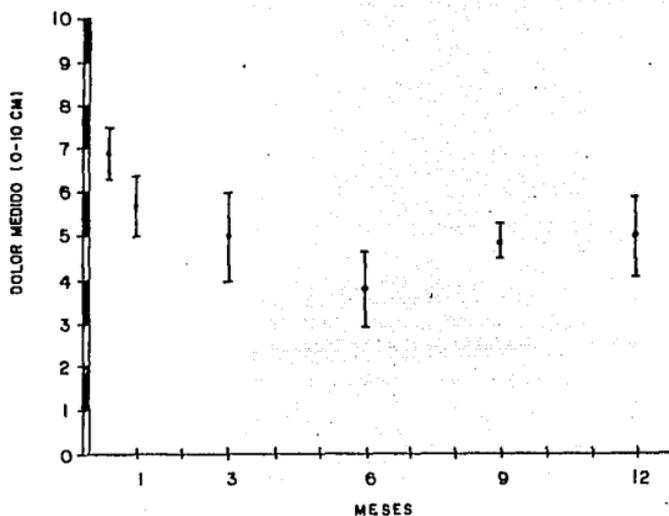


FIG. 5 SECUENCIA DE LA EVALUACION EN LA ESCALA DEL DOLOR (0-10 cm.) DURANTE EL TRATAMIENTO CON METHOTREXATE.

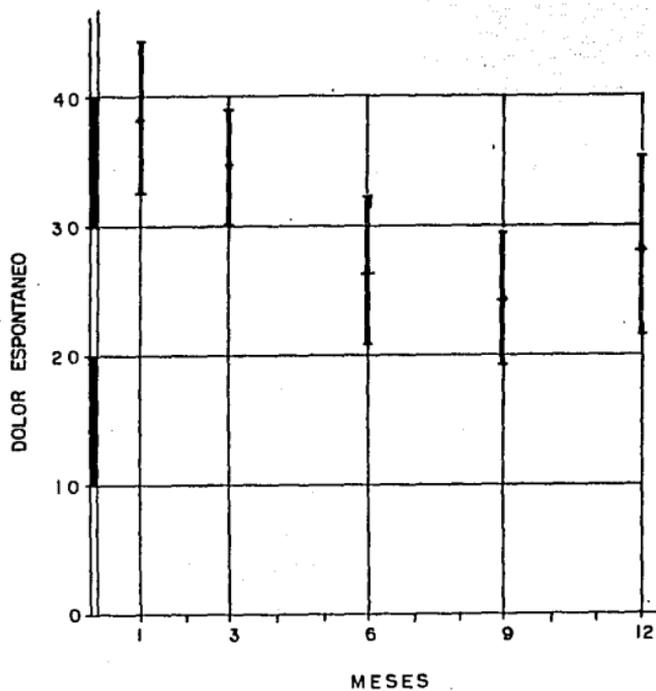


FIG. 6 SECUENCIA DE LA EVALUACION CLINICA DEL DOLOR ESPONTANEO DURANTE EL TRATAMIENTO CON METHOTREXATE.

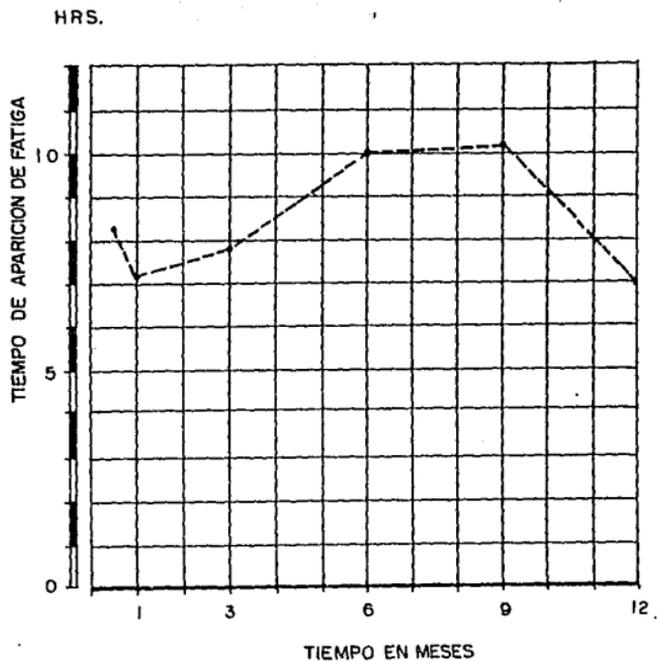


FIG. 7- SECUENCIA DE CAMBIOS EN TIEMPO DE APARICION DE LA FATIGA DURANTE EL TRATAMIENTO CON METHOTREXATE.

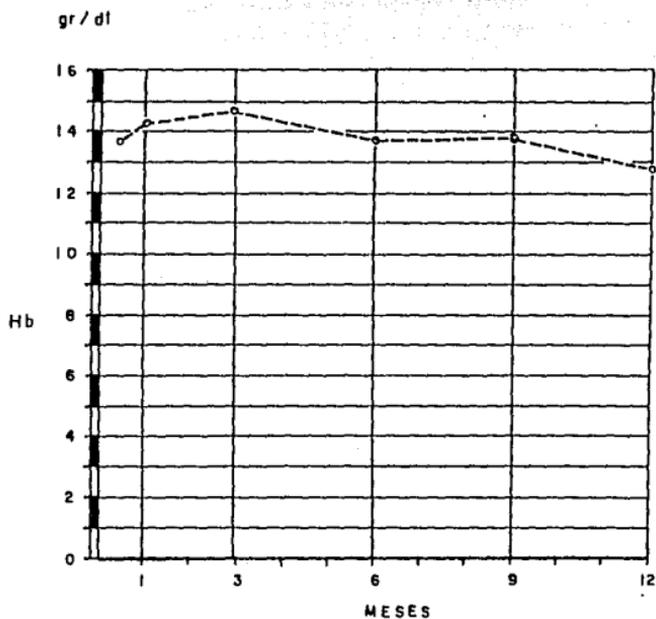


FIG. 8.- ANALISIS DE LA CONCENTRACION DE HEMOGLOBINA DURANTE EL TRATAMIENTO CON METHOTREXATE.

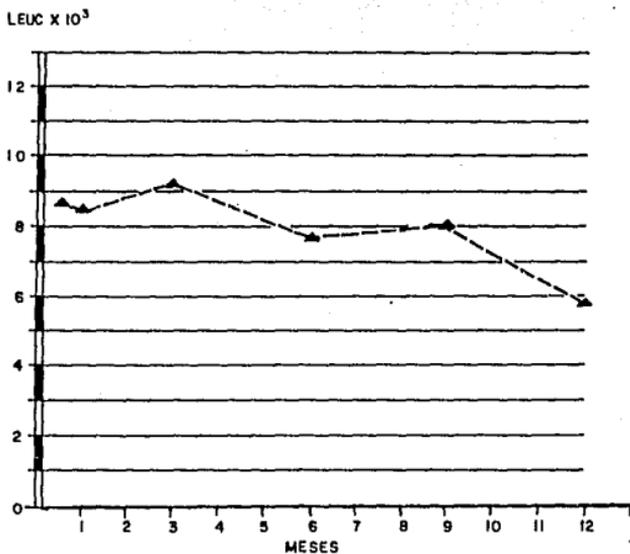


FIG. 9.- ANALISIS DE LA CUENTA DE LEUCOCITOS DURANTE EL TRATAMIENTO CON METHOTREXATE.

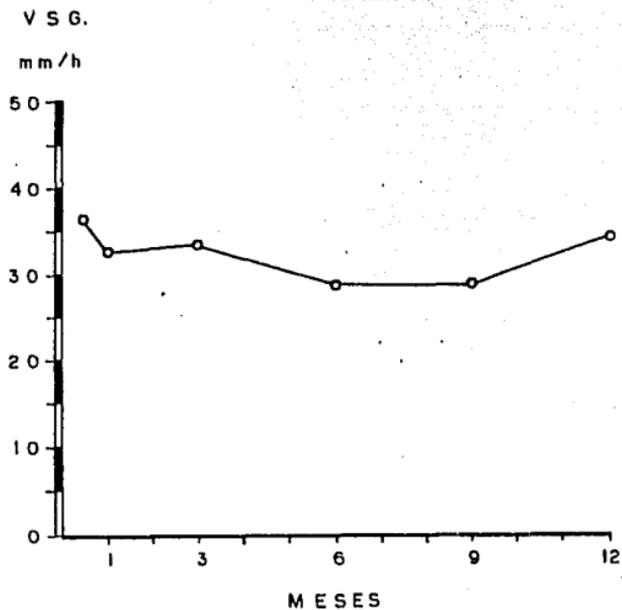


FIG. 10 - SECUENCIA DE LAS CIFRAS DE ERITROSEDIMENTACION DURANTE EL TRATAMIENTO CON METHOTREXATE.

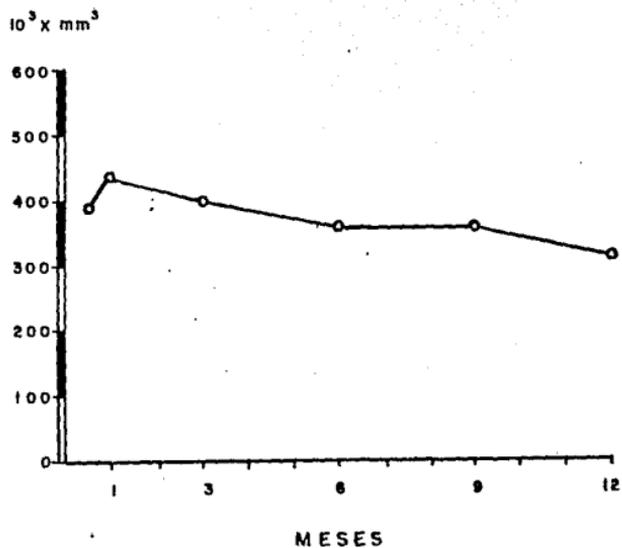


FIG. 11.- SECUENCIA DE CAMBIOS EN LAS CIFRAS DE PLAQUETAS DURANTE EL ESTUDIO CON METHOTREXATE.

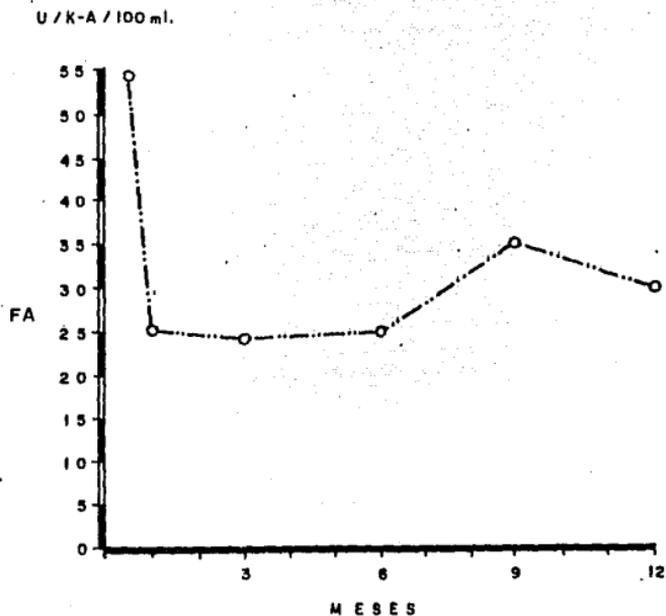


FIG. 12 - CAMBIOS SECUENCIALES EN LA DETERMINACION DE FOSFATASA ALCALINA DURANTE EL TRATAMIENTO CON METHOTREXATE.

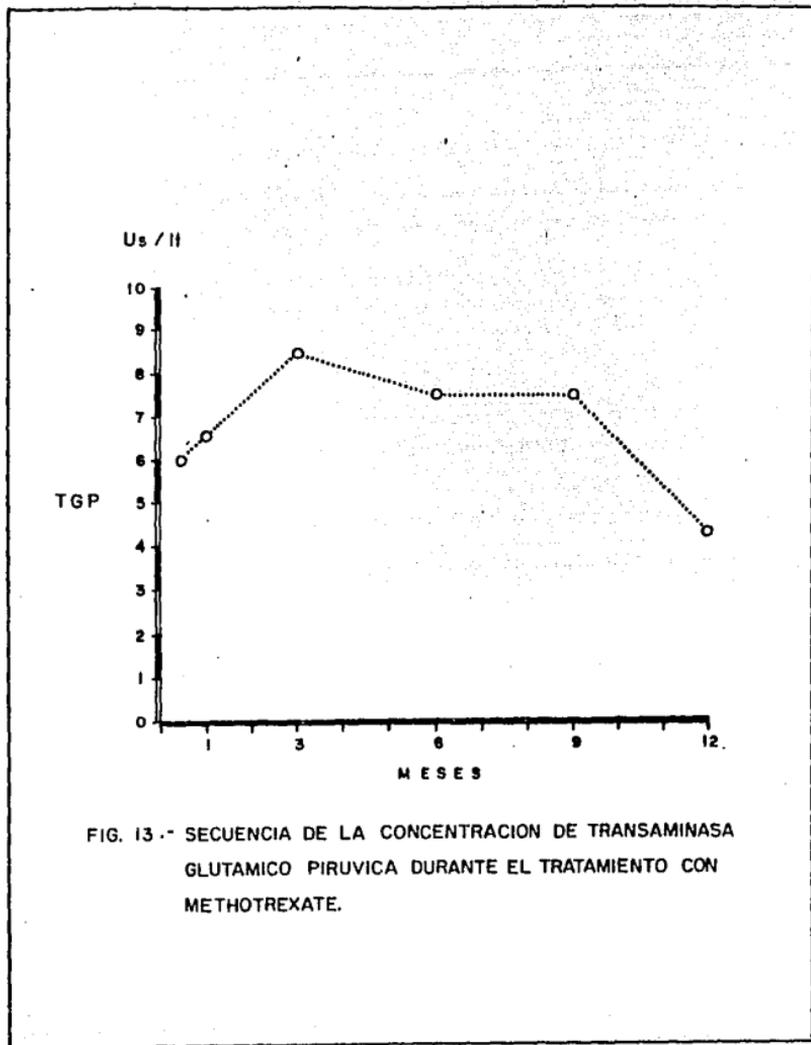


FIG. 13.- SECUENCIA DE LA CONCENTRACION DE TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA DURANTE EL TRATAMIENTO CON METHOTREXATE.

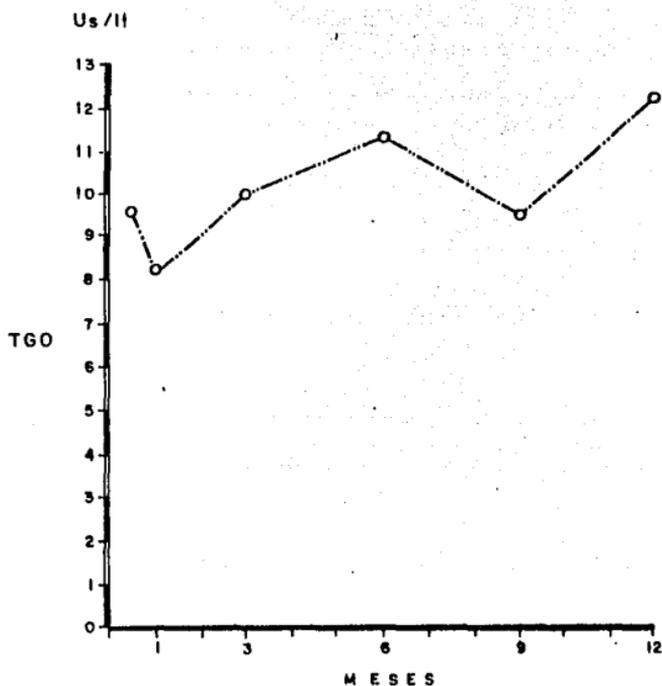


FIG. 14- SECUENCIA DE LA CONCENTRACION DE TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA DURANTE EL TRATAMIENTO CON METHOTREXATE.

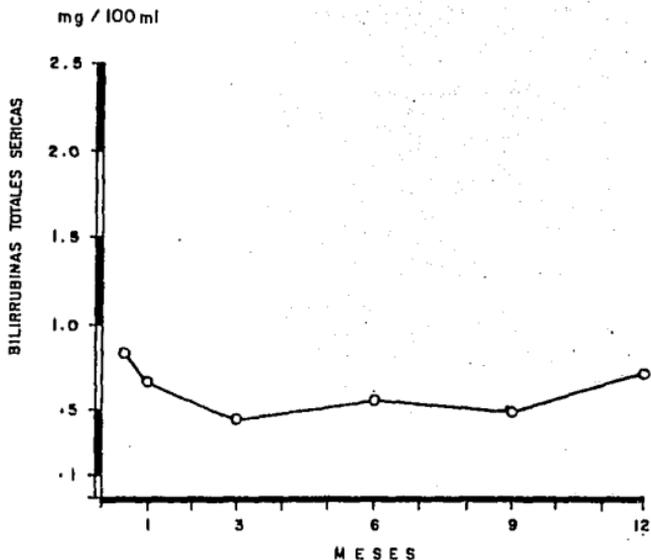


FIG. 15- SECUENCIA DE LAS CIFRAS DE BILIRRUBINAS TOTALES DURANTE EL TRATAMIENTO CON -- METHOTREXATE.

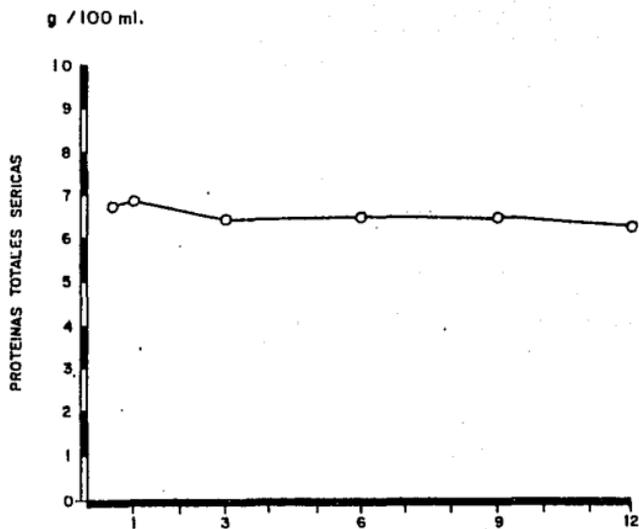


FIG. 16 - SECUENCIA DE LA CONCENTRACION DE PROTEINAS TOTALES SERICAS DURANTE EL TRATAMIENTO CON METHOTREXATE.

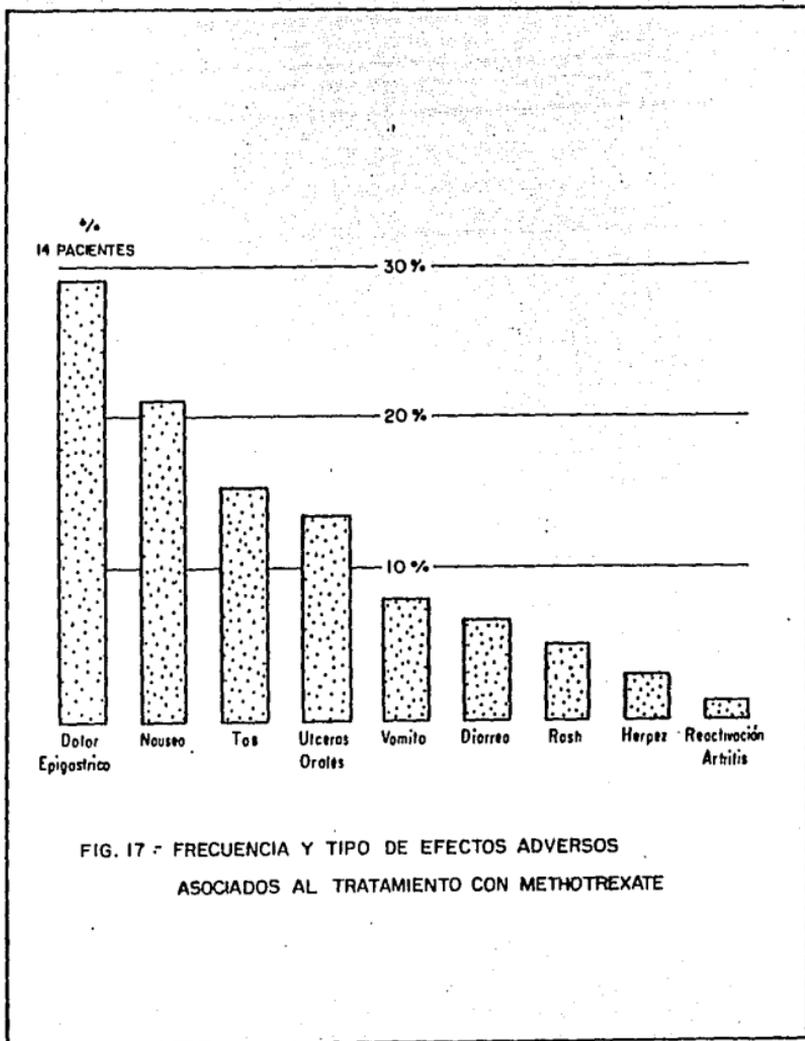


FIG. 17 - FRECUENCIA Y TIPO DE EFECTOS ADVERSOS ASOCIADOS AL TRATAMIENTO CON METHOTREXATE

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Gubner R. Effect of aminopterin on epithelial tissues. Arch. Derm. Syph. 64:688, 1951.
- 2) Halprin K., Fukui K., Blood Levels of Methotrexate and the treatment of Psoriasis. Arch. Derm. 103:243-9, 1971.
- 3) Andersen P., Sterling G. Weekly Pulse Methotrexate in Reumatoid. Arthritis. Ann. Int. Med. 1985, 103:4, 489-95.
- 4) Edelman J. Biggs DF., Jamali F., Low dose Methotrexate kinetics in arthritis. Clin. Pharmacol Ther. 1984; 35:382-386.
- 5) Williams J. et al. Comparison of low dose oral pulse Methotrexate and placebo in the treatment of Reumatoid arthritis. Arthritis and Rehuematism 1985; 28:7 (721-730)
- 6) Coppelman's textbook of Rheumatic Diseases. Fifth edition 1978.
- 7) Alarcon-Segovia D. Introducci3n a la Reumatolog3a. Editorial Francisco M3ndez Cervantes. P3gs. 35-62, 1983.
- 8) Boyle J. Reumatolog3a Cl3nica. Edit. Salvat P3gs. 133-158, 1976.
- 9) McCarty Daniel. Arthritis and allied conditios. Edit. 1979, p3gs. 457 a 540.
- 10) Evans W. Christense M. Drug interactions with Methotrexate. J. Rheumatol 12:15-20, 1985.
- 11) Furst. D. Clinical pharmacology of very low dose Methotrexate for use in Rheumatoid Arthritis. J. Rheumatol 12:11-14, 1985.
- 12) Hughes G. Connective tissue diseases Blackwell Scientific Publications. Pags. 93-137, 1979.
- 13) Kremer J. Longter Methotrexate therapy in Rheumatoid arthritis: A review. J. Rheumatol 12:12-28, 1985.
- 14) Maiche A. Acute renal failure due to concamitant action of Methotrexate and indometacina. The Lancet June 14 1986.
- 15) Maier W., Leon P3rez R. Pneumonitis during low dose Methotrexate therapy. Arch. Intern. Med. Vol. 146, March. 602-603, 1986.
- 16) Singh R., Malaviya A. Fatal interaction between Methotrexate and naproxen. The Lancet June 14, 1986.

- 17) Taylor E. Methotrexate for arthritis. The Lancet. January, Vol. II 74-75, 1986.
- 18) Tollman K. Clegg D., Randall L. Methotrexate and the liver J. Rheumatol 2: 29-34, 1985.
- 19) Trentham D. The immunopathogenesis of rheumatoid arthritis J. Rheumatol. 12: 7-10, 1985.