



1122791
1977

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD
PEMEX

UTILIDAD DE LAS DOSIS BAJAS DE
METOTREXATO EN LUPUS ERITEMATOSO
GENERALIZADO

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN:
MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A :
DR. JORGE ANDRES CALDERON AGUILAR

TUTOR Y ASESOR DE LA TESIS: DR. CESAR ALEJANDRO ARCE SALINAS

MEXICO, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



1997



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

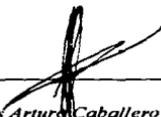
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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



Dr. José de Jesús González Jasso y Silva

Director del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de PEMEX.



Dr. Jesús Arturo Caballero Hermosillo

Jefe de Servicio de Medicina Interna



Dra. Judith López Zepeda

Jefa del Departamento de Enseñanza e Investigación.



Dr. César Alejandro Arce Salinas

Tutor de la tesis. Servicio de Reumatología.

**HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD
PETRÓLEOS MEXICANOS.**

**UTILIDAD DE LAS DOSIS BAJAS DE METOTREXATO EN
LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO**

Autor de la Tesis: *Dr. Jorge Andrés Calderón Aguilar*
Residente de tercer año de la Especialidad de Medicina Interna

Tutor y asesor de la tesis: *Dr. César Alejandro Arce Salinas*
Servicio de Reumatología

Colaborador: *Dr. José Octavio Martínez Rueda.*
Servicio de Reumatología

Introducción.

El lupus eritematoso generalizado (LEG) es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta a prácticamente todos los tejidos y órganos del cuerpo y que parece ser el resultado de una alteración de los circuitos de inmunorregulación. El consenso general indica que en su aparición intervienen diversos factores, entre los más conocidos, se citan al menos a los de carácter genético, los hormonales y los ambientales¹.

El LEG es una enfermedad frecuentemente vista, diversos estudios señalan que tiene una incidencia que varía de acuerdo con los criterios empleados para su diagnóstico y las poblaciones estudiadas, pero se acepta que va de 1.9 casos por 100,000 habitantes, hasta 40 casos por 100,000 habitantes². Existe un claro predominio de las mujeres, con una proporción de éstas de 9 a 1, en relación con los hombres y una tasa mayor durante la edad reproductiva.

Se conocen diversos factores que participan en su desarrollo y en el mantenimiento de los mecanismos de autoinmunidad que dan como resultado la variada gama de manifestaciones clínicas; como se ha señalado, intervienen agresiones de tipo ambiental, entre las que se menciona como más importante a la radiación ultravioleta, aunque se han informado también otros estímulos, como son los físicos, químicos y térmicos. Por otra parte, el hecho de que la gran mayoría de los pacientes pertenezcan al género femenino, hace suponer que las hormonas tienen un papel preponderante en esta enfermedad; algunos modelos experimentales en ratones y conejos, así como la manipulación hormonal farmacológica y por otras enfermedades, apoyan esta noción. Finalmente, la mayor incidencia del LEG en los pacientes que tienen el haplotipo HLA A1-B8-DR3 y otras alteraciones de los

productos de los genes del sistema principal de histocompatibilidad, así como su asociación familiar, sugieren que los factores genéticos también contribuyen a la aparición y mantenimiento de la enfermedad. El resultado de la interacción de estos factores es una grave alteración de la inmunorregulación, cuya expresión más importante es la hiperactividad de las células B y la gran producción de anticuerpos dirigidos, en muchas ocasiones, contra antígenos propios (autoanticuerpos). La linfopenia, por otra parte, es vista con frecuencia y, posiblemente, refleja la disminución de varias subpoblaciones de estas células, incluyendo a las células T con receptores para la porción Fc de la IgG, tanto de fenotipo CD4 (inductoras) como CD8 (supresoras)³ y participa en la producción de los factores que estimulan a las células B. La gran producción de autoanticuerpos se emplea como método de diagnóstico, seguimiento y pronóstico, al emplearse a la fecha, la medición de los anticuerpos antinucleares y los dirigidos contra complejos proteicos específicos y el DNA.

El LEG es el prototipo de las enfermedades por complejos inmunes, ello como resultado de una gran producción de anticuerpos y su unión con los respectivos antígenos; algunos dan como resultados moléculas insolubles que se pueden depositar en los vasos y otras estructuras; adicionalmente, algunos anticuerpos se depositan en antígenos fijos de las células (como es el caso de los glomérulos renales) y dan lugar a la respuesta inflamatoria, mecanismos reparativos y necrosis con pérdida funcional; esta reacción también se ha visto contra antígenos depositados en las membranas basales⁴. Otro mecanismo que se suma al desconcierto inmunológico de este padecimiento es la pérdida de células inmunorreguladoras mediado por autoanticuerpos fijadores de complemento y su remoción del bazo y otros órganos reticuloendoteliales (extravascular) o bien, por receptores Fc o citotoxicidad dependiente de anticuerpos (intravascular).

Las manifestaciones del LEG son diversas, puede afectar prácticamente a cualquier órgano o sistema; sin embargo, su curso clínico es muy variado y se presenta desde formas leves, algunas subclínicas, hasta cuadros aparatosos y fulminantes, su evolución clínica se caracteriza por exacerbaciones y remisiones y éstas pueden durar tiempo prolongado.

Dentro de las principales manifestaciones clínicas se encuentra la artritis, que frecuentemente es simétrica, no erosiva y no deformante. En piel, se encuentran diferentes tipos de lesiones, todas ellas inflamatorias y algunas originadas por la exposición a radiación ultravioleta; la más característica es el eritema facial en "alas de mariposa", aunque puede haber erupciones morbiliformes, descamativas, vesiculosas, atróficas y nodulares; el livedo reticularis una lesión de la microvasculatura cutánea, puede asociarse con enfermedad mínima, vasculitis o presencia del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos⁵.

La afección visceral en LEG es también frecuente, las más importantes son las alteraciones cardíacas de las que la pericarditis es la más común, sintomática hasta en el 30% de los casos, la miocarditis, que se encuentra hasta en el 25% y la endocarditis, como fue documentada inicialmente por Libman y Sacks, típicamente asintomática y sin soplos o disfunción hemodinámica. La afección pulmonar y pleural ocurre en el 40% al 50% de los pacientes, las formas más frecuentes son la pleuritis y el derrame pleural; la afección aguda del parenquima puede presentarse como neumonitis lúpica aguda, hemorragia pulmonar o una combinación de ambas. A nivel gastrointestinal, las manifestaciones más frecuentes son las úlceras orales que pueden estar situadas en la mucosa oral y el paladar duro. Las lesiones vasculares pueden presentarse en cualquier vaso, las formas más frecuentes son en la vasculatura superficial e incluyen lesiones en las puntas de los dedos y la piel, además de las lesiones papulares que pueden aparecer en las superficies extensoras de los antebrazos o las caras laterales de las manos y progresar hasta la necrosis; la

afección de grandes vasos está en relación con alteraciones de la coagulación y asociada con anticuerpos antifosfolípidos⁶ y estar en relación con inflamación de sus capas.

El daño renal clínicamente evidente ocurre aproximadamente en el 50% de los pacientes, sus formas son diversas, siendo la más grave la glomerulonefritis proliferativa difusa, que puede llevar a la insuficiencia renal; el tipo histológico de lesión predice el pronóstico. Adicionalmente, en pacientes con LEG es común hallar una anemia normocítica normocrómica, que puede ser resultado de la mala utilización del hierro en las enfermedades crónicas o ser secundaria a un proceso hemolítico autoinmune. La trombocitopenia ocurre hasta en el 25% de los casos y puede ser la primera manifestación de la enfermedad. Por otro lado, las alteraciones neuropsiquiátricas del LEG son cada vez más reconocidas, sobre todo en sus formas leves y pueden ser identificadas por depresión y psicosis, aunque deben diferenciarse de alteraciones secundarias al tratamiento y otras condiciones intercurrentes como la uremia, las alteraciones hidroelectrolíticas y la sepsis.

En cuanto a la terapéutica farmacológica, se basa en el concepto de que la inflamación tisular local está mediada por respuestas inmunológicas aumentadas y su objetivo principal es disminuir la inflamación y evitar el daño tisular. Los antiinflamatorios no esteroides (AINEs) se usan para el tratamiento de las manifestaciones clínicas menores del LEG, aunque los efectos inhibitorios de éstos sobre las prostaglandinas pueden producir una reducción de la función renal, por lo que su uso tiende a disminuir. Los glucocorticoides son los medicamentos más importantes en el tratamiento de esta enfermedad; idealmente, deben administrarse en una sola dosis matutina debido a que así se produce menor supresión del eje hipofisario-suprarrenal; la toxicidad de estas drogas limita generalmente su uso a largo plazo, particularmente en dosis altas o múltiples. Una regla importante es reducir su dosis una vez que se ha controlado la enfermedad y deben ser suspendidos

temporalmente en sujetos con períodos prolongados de remisión. Los pacientes que requieren de dosis excesivamente altas de corticoesteroides, que tienen una alta incidencia de recaídas al reducirlos o que desarrollan toxicidad inaceptable, son candidatos para otras formas de tratamiento agresivo. Más aún, la megadosis de glucocorticoides como los "bolos" de metilprednisolona intravenosa son una alternativa en casos de actividad grave que amenace la vida o la función de un órgano⁷.

Otras alternativas de tratamiento, fundamentalmente para el ahorro de esteroides son los antimaláricos, que se emplean en el tratamiento de las manifestaciones cutáneas, musculoesqueléticas y sistémicas leves⁸. Con el fin de reducir la respuesta inmune se emplean medicamentos citotóxicos y antimetabolitos; de los agentes alquilantes, el más frecuentemente utilizado es la ciclofosfamida, aunque su administración oral conlleva el riesgo de complicaciones vesicales debido a los efectos de un metabolito (acroleína) sobre el epitelio de la vejiga. En cuanto a los antimetabolitos, sus efectos más importantes son sobre células hemáticas e hígado.

El mecanismo de acción de otro antimetabolito, el metotrexato (MTX) es aún incierto en las enfermedades inflamatorias crónicas. A la fecha, se han reconocido, en este contexto, efectos inhibitorios de factores de crecimiento de células endoteliales, interferencia con la quimiotaxis, la síntesis de poliaminas, los mecanismos de neovascularización y la producción de diversas citocinas y mediadores de la inflamación. El MTX se ha utilizado de manera exitosa en el tratamiento de enfermedades reumatológicas: artritis reumatoide (AR), artritis psoriásica, polimiositis y síndrome de Reiter⁹, sobre todo en dosis bajas (5-25 mg/semana). La farmacodinamia varía en cuanto a su absorción y excreción entre individuos sanos e influyen factores adicionales como enfermedades concomitantes y el uso de otras drogas como AINEs y probenecid; este último eleva los niveles

séricos de MTX hasta en un 400% ¹⁰. En AR, el MTX es administrado semanalmente, tanto de manera oral como parenteral (subcutánea, intramuscular o intravenosa), las dosis mayores de 20 mg/semana son administradas parenteralmente debido a que disminuye su biodisponibilidad.

Los efectos tóxicos del MTX se relacionan con la inhibición de la enzima dihidrofolato-reductasa al igual que otras enzimas dependientes de folato, incluyendo a la 5-aminoimidazol-4-carboxamida ribonucleotidil-transformilasa. El perfil de toxicidad del MTX a dosis bajas (7.5 a 25 mg) es diferente del que se presenta a dosis altas (100 a 1000 mg) usado como quimioterapia contra el cáncer; aún a dosis bajas, los efectos colaterales ocurren comunmente dentro de los primeros 6 meses de tratamiento. Los efectos colaterales más comunes incluyen toxicidad gastrointestinal, tales como náusea, anorexia, mucositis, enfermedad ácido péptica y diarrea; también se han observado leucopenia leve, cefalea, eritema, alopecia, vértigo y fatiga¹¹. Además, se ha mostrado un mayor riesgo de infecciones postoperatorias y retraso de la cicatrización de las heridas. Muchas de estas reacciones adversas pueden reducirse con terapia de suplementación (ácido fólico, 1 mg por día) sin interferir con la eficacia del MTX. Los efectos letales del uso de dosis bajas de MTX, tales como agranulocitosis o mielotoxicidad, neumonitis y hepatitis son raros y se observan principalmente en ancianos, nefrópatas, sujetos con deficiencia de ácido fólico, pacientes con infección activa o cuando se asocia con probenecid o trimetoprim-sulfametoxazol. El MTX es teratogénico y la mujer en edad fértil debe suspenderlo al sospechar embarazo. Las infecciones oportunistas son raras, sin embargo, hay informes crecientes de pacientes con herpes zóster diseminado, micosis y *Pneumocystis carinii*. En cuanto a su potencial carcinogénico, que hasta hace algunos años se creía no existía, se han publicado casos de linfoma asociado con virus de Epstein-Barr que fue revertido al discontinuar la terapia con MTX en dos pacientes con AR¹².

El pronóstico global del paciente con LEG ha mejorado de manera significativa en el curso de los últimos 25 años, a causa del reconocimiento de formas más leves y benignas de la enfermedad, el uso más racional de los corticosteroides y los agentes inmunosupresores; el resultado final dependerá, en gran medida, del daño que se presente y el órgano que afecte. Los pacientes con afección grave del SNC, pulmón, corazón o riñón son los que tienen el peor pronóstico en términos de sobrevida e incapacidad. Algunos pacientes pueden presentar un curso constante progresivo, otros presentan recidivas intermitentes y hay algunos con remisiones prolongadas. Las estadísticas de sobrevida a los 10 años dependen de la población estudiada y es quizá del 70 al 90%, en términos generales. Las principales causas de muerte son las infecciones y la insuficiencia renal.

Justificación.

Para el tratamiento del LEG se emplean glucocorticoides en combinación con antimaláricos, antimetabolitos alquilantes; sin embargo, el arsenal terapéutico permanece muy limitado y los medicamentos de segunda línea tienen efectos colaterales significativos. La ciclofosfamida y, posiblemente, la azatioprina se han asociado a un riesgo incrementado de oncogenicidad, teratogenicidad y esterilidad permanente¹³⁻¹⁴ y con el hecho del incremento en la sobrevida de pacientes con LEG también se incrementa la probabilidad de malignidad con estos medicamentos.

El MTX, por otra parte, no ha sido asociado con esterilidad permanente y sólo se ha reportado un caso de linfoma que desapareció al suspender el tratamiento, por tal motivo Miescher y Riethmüller iniciaron desde 1965 su utilización en el tratamiento del LEG, ellos describieron a una serie de 10 pacientes que recibieron una dosis de 50 mg IV semanalmente y notaron una rápida respuesta, con

disminución o desaparición de la actividad lúpica en pocas semanas¹⁵. Por su parte, Davidson y Graziano reportan de manera anecdótica el caso de una paciente con LEG, de curso grave y afección neurológica, renal, hematológica y serositis, quien después de haber recibido tratamiento a base de corticoesteroides, incluyendo metilprednisolona, ciclofosfamida, azatioprina y plasmaféresis sin respuesta, le iniciaron MTX a dosis de 10 mg/semana VO y se obtuvo una respuesta favorable a 4 semanas¹⁶. Estos mismos autores examinaron a 10 pacientes con LEG resistente a esteroides, los que recibieron MTX a dosis de 7.5 mg/semana VO con buena respuesta en 7 de ellos durante los 3 primeros meses de tratamiento; la respuesta incluyó resolución o marcada mejoría de la artritis, vasculitis cutánea y miositis. Los 3 pacientes restantes suspendieron el tratamiento por carencia de respuesta o por sus efectos colaterales, que consistieron en úlceras orales, leucopenia, trastornos gastrointestinales, úlcera gástrica e infección secundaria a úlcera vasculítica en una pierna¹⁷. Más recientemente, Abud Mendoza y Sturbaum evaluaron el potencial terapéutico del MTX en 10 pacientes con LEG de la infancia, que por la gravedad de su enfermedad recibían tratamiento con corticoesteroides más ciclofosfamida. La dosis administrada fue de 5 a 10 mg/semana, observando una respuesta excelente en 5, buena en 3, regular en 1 y pobre en 1 paciente; en los 8 pacientes que mejoraron fue posible disminuir la dosis de prednisona y suspender completamente la ciclofosfamida. Los pacientes recibieron el medicamento durante un promedio de 78 semanas sin mostrar evidencia clínica o por laboratorio de toxicidad¹⁸.

Wilson y colaboradores reportaron el uso de MTX a dosis de 5-10 mg/semana, en 6 pacientes con LEG, notando mejoría en 5 de ellos, concluyendo que el medicamento es efectivo, principalmente en pacientes con sinovitis¹⁹. Walz LeBlanc y colaboradores revisaron de manera retrospectiva a 5 pacientes con LEG tratados con MTX a dosis promedio de 7.5 mg/semana, 3 de ellos con afección renal y 2 con artritis, encontrando mejoría de la nefritis y recuperación de la función

renal²⁰. Por otro lado, Wilson y Abeles utilizaron MTX en 12 pacientes con LEG que recibían dosis altas de corticoesteroides para el control de su enfermedad, excluyeron pacientes con afección renal, hepática o de SNC, 9 de estos pacientes fueron tratados durante un período de 7-26 meses, lográndose reducir en 42% la dosis de corticoesteroides y recomiendan su uso en pacientes con sinovitis persistente; no obstante, en este trabajo, 3 pacientes suspendieron el medicamento por efectos colaterales²¹. El único estudio que no encontró beneficio en el uso de MTX es el de Dubois, aunque la administración fue diferente, con dosis máxima de 7.5 mg/semana durante un lapso de 6 semanas²².

Debido a esta controversia, y a la ausencia de ensayos comparativos con asignación al azar, decidimos evaluar qué lugar guarda el MTX en la terapéutica del LEG.

Objetivos.

1. **Evaluar los beneficios y efectos colaterales de las dosis bajas de MTX por vía oral en el tratamiento de pacientes con LEG estable, sin afectación visceral y sin evidencia de daño crónico.**
2. **Valorar el efecto del MTX como ahorrador de esteroides.**

Hipótesis.

1. **Las dosis bajas del MTX por vía oral es tan eficaz como otros tratamientos convencionales en los sujetos que padecen LEG, se encuentren estables y no tengan daño crónico o actividad visceral durante el estudio.**
2. **El uso de MTX permite la disminución en la dosis de esteroides necesaria para que el paciente se encuentre libre de actividad de la enfermedad.**

Diseño del estudio.

Se realizó un estudio clínico prospectivo, longitudinal, comparativo, con asignación al azar (ensayo clínico aleatorio).

Criterios de inclusión.

- **Se incluirán los pacientes adultos con LEG, que cumplan al menos 4 de los criterios del American College of Rheumatology de 1982 que se encuentren en seguimiento en la consulta de Reumatología del Hospital Central Sur de Alta Especialidad.**

- No deberán tener afección visceral (ver variables) por al menos 1 año, particularmente a nivel renal, de sistema nervioso central, pulmonar, cardíaca, muscular, hematológica o vascular, comprobado mediante evaluación clínica especializada, estudios de laboratorio y gabinete.
- Deberán recibir menos de 15 mg de prednisona al momento de la inclusión
- No deberán tomar dosis mayores de 75 mg de azatioprina.
- Podrán encontrarse recibiendo cloroquina en dosis de 150 a 300 mg y AINES.
- Deberán dar su consentimiento por escrito.

Criterios de exclusión.

- Edad menor de 16 años.
- Embarazo o riesgo de embarazo (no uso de contraceptivos).
- Historia de alergia a medicamentos.
- Historia o actualmente con leucopenia.
- Diabetes mellitus diagnosticada.
- Historia de enfermedad hepática o anomalías en las enzimas hepáticas.
- Pacientes que requieran tomar probenecid o sulfametoxazol-trimetoprim o sulfas en general de manera crónica.
- Sujetos con historia de insuficiencia renal o creatinina mayor de 1.5 mg/dL.

Criterios de eliminación.

- Amenorrea asociada a vida sexual activa por más de 2 semanas.
- Ausencia a dos citas consecutivas o a toma de laboratorio en dos ocasiones o más.
- Retiro del consentimiento.

- Necesidad de recibir probenecid o sulfas.
- Violaciones al protocolo.

Material y métodos.

En una entrevista inicial se verificará que el paciente complete los criterios de inclusión y no tenga los de exclusión. Se le explicará acerca del estudio y sus procedimientos y se le solicitará su consentimiento escrito; posteriormente se someterá a revisión clínica y de laboratorio inicial para corroborar la ausencia de daño crónico y de afección visceral.

En la primera visita, previa a la entrevista médica, llenarán el HAQ-Di y el AIMS en su versión completa, más adelante, el médico, con los estudios de laboratorio pertinentes y su evaluación clínica llenará la calificación de actividad con el Mex-SLEDAI. De acuerdo a la asignación el paciente recibirá 7.5 mg de metotrexato semanal, adicionado de 15 mg de ácido folínico semanal (con diferencia de 24 hrs la toma entre ambos) o se decidirá que continúe con su tratamiento habitual. Ninguna otra forma de tratamiento será cambiada a causa del protocolo sino del médico tratante. En cada visita se tomarán biometría hemática con eritrosedimentación, análisis de orina, química sanguínea, enzimas hepáticas, proteínas totales, C3, C4, Factor reumatoide, proteína C reactiva, TTP, anticuerpos antinucleares mediante ELISA y VDRL, algunos de estos estudios servirán para asignar la calificación del Mex-SLEDAI²³.

En las visitas subsiguientes, se evaluarán los exámenes de laboratorio y se realizará una nueva evaluación clínica para completar el Mex-SLEDAI y el paciente llenará de nuevo el HAQ-Di y el AIMS²⁴. La dosis de MTX se incrementará, de acuerdo a la persistencia de actividad, por juicio clínico y calificaciones del Mex-

SLEDAI mayores de 1, en 2.5 mg semanales más en cada visita. La duración del estudio será de 6 meses.

Definición de variables.

Laboratorio:

BH: Examen de laboratorio que determina las tres series celulares más importantes en la sangre. Los datos que indican actividad del LEG incluidos en el Mex-SLEDAI son leucopenia menor de 4000 células/mm³, linfopenia menor de 1500 células/mm³, trombocitopenia menor de 100,000 células/mm³ y anemia de menos de 10 gr/dl con índice de reticulocitos corregidos por arriba de 2.5%.

VSG: Prueba que valora el tiempo en que los eritrocitos de una muestra de sangre completa se precipitan en el fondo de un tubo en posición vertical. Es un indicador de inflamación.

QS: Examen que incluye la determinación sérica de glucosa, urea y creatinina. En caso de actividad lúpica a nivel renal, está considerada en el Mex-SLEDAI, cuando la creatinina sérica sea mayor de 1.5 mg/dl.

PFH: Consta de la determinación sérica de aspartato aminotransferasa (TGO), alanino aminotransferasa (TGP), fosfatasa alcalina, gammaglutamil transpeptidasa (GGT), bilirrubinas totales (directa e indirecta), proteínas totales (albumina y globulinas), colesterol, triglicéridos, TP y TTP. Dicho estudio será útil para descartar toxicidad por MTX.

EGO: Examen de laboratorio que valora las características de la orina (pH, densidad, glucosa, nitritos, cuerpos cetónicos, proteínas, bilirrubinas, eritrocitos, leucocitos, sedimento urinario y presencia de microorganismos). La presencia de cilindros en el sedimento o de proteinuria indica actividad lúpica.

VDRL: Examen serológico que muestra la presencia de reagina, es decir, anticuerpos IgG contra cardiolipina, puede encontrarse falsamente positivo en pacientes con LEG por fenómenos de autoinmunidad.

Células LE: Consiste en la búsqueda de neutrófilos que han fagocitado restos nucleares, los cuales son consecuencia de un factor sérico sobre el núcleo de la célula (generalmente linfocito) a la que previamente se le ha alterado la membrana nuclear.

Determinación de C3 y C4: Es la cuantificación sérica de fracciones del complemento que disminuyen en períodos de actividad del LEG cuando el C3 es menor de 55 mg/dl y el C4 es menor de 20 mg/dl, se realizará por nefelometría.

Anticuerpos antinucleares: Búsqueda rápida de escrutinio en la que se evalúa la presencia del anticuerpo mediante su enfrentamiento con un antígeno purificado por ELISA.

_HAQ-Di. Indicador de capacidad física para la utilización de manos y piernas y, en general, evaluación de una dimensión de calidad de vida. Instrumento más utilizado en el mundo, su versión en español se encuentra plenamente validada en México y en el HCSAE (Anexo 3).

AIMS: Nueve subescalas semicuantitativas de diferentes aspectos que modifican las enfermedades reumáticas, tales como depresión, ansiedad, capacidad física, actividad social, cuidado personal, etc. (Anexo 4).

Mex-SLEDAI: Índice clínico para la evaluación de la actividad del LEG desarrollado y validado en población mexicana. Cada síntoma o signo tiene un peso específico y su abordaje se realiza con base en la inflamación de un sistema o aparato, v.gr.: hematológico, renal, musculoesquelético, articular. Se considera actividad con valores iguales o mayores a 2. Se utiliza como una escala de intervalo.

Criterios clínicos y de evaluación.

El desarrollo de recaída clínica del LEG es definido mediante el incremento de 2 o más puntos del Mex-SLEDAI. La gravedad de la enfermedad se define como daño irreversible en cualquier órgano, como consecuencia de un episodio de actividad inflamatoria del LEG, puede presentarse en cualquier nivel. El desarrollo de gravedad será indicación de suspensión del tratamiento y tratamiento agresivo del LEG.

Los efectos colaterales más comunes del MTX se han descrito previamente y serán evaluados. Aquellos que amenacen la función de un órgano o la vida del paciente serán condición de suspensión del tratamiento; tales como mucositis, citopenias, infecciones que requieran hospitalización; o en caso de cirugía o embarazo.

La disminución en la dosis requerida de esteroides se hará siempre y cuando el paciente se encuentre con un curso estable de la enfermedad y tolerando adecuadamente el MTX. La dosis al final del estudio será comparada con la dosis inicial de esteroides que tomaba el paciente.

Definición de efectos colaterales:

Anorexia: Rechazo consciente o inconsciente del alimento, falta de apetito.

Estomatitis: Proceso inflamatorio de cavidad bucal, incluyendo encías, con formación de úlceras pequeñas, superficiales y dolorosas.

Diarrea: Evacuación de heces líquidas con aumento en la frecuencia (más de 3 al día), y con incremento en el peso de las mismas (más de 200 gr. por evacuación).

Eritema: Erupción cutánea generalizada, macular, eritematosa y pruriginosa.

Alopecia: Caída transitoria, reversible y difusa de cabello.

Vértigo: Estimulación patológica del sistema vestibular con sensación de movimiento rotacional.

Mucositis: Afección de la mucosa gastrointestinal con formación de úlceras, pudiendo llegar en casos graves, hasta la perforación de las mismas. Esto se debe a que el MTX disminuye la velocidad de recambio celular.

Aspectos éticos.

En cuanto al aspecto ético del estudio los pacientes continuaron con su tratamiento a base de corticosteroides, agregando al azar el medicamento en cuestión. Al considerarse el medicamento potencialmente útil y poco tóxico y haber gran experiencia en otros pacientes con enfermedades reumáticas y condiciones semejantes se establece que no hay implicaciones éticas.

Análisis

Se utilizó estadística descriptiva con medias, desviaciones estándar (DE) y medianas. En la comparación de las calificaciones de los índices, entre grupos y al inicio y final de las evaluaciones se empleó la prueba de Wilcoxon intragrupos y la U de Mann-Whitney al comparar los grupos entre sí. En las variables nominales se empleó la prueba exacta de Fisher.

Resultados.

Se evaluaron 19 pacientes que fueron seguidos de septiembre de 1995 a febrero de 1996 (10 con MTX y 9 con cloroquina o dosis bajas de azatioprina). Al azar, se asignaron para que continuaran tomando su tratamiento previo o iniciaran

manejo con MTX de acuerdo con la tabla de números aleatorios (Anexo 2). Todas fueron mujeres con edad promedio de 40.4 ± 12.7 y extremos de 22 a 72 años. Los demás datos demográficos se encuentran señalados en la Tabla 1.

Tabla 1.

Principales características de los pacientes incluidos en el estudio.

| <i>Variable</i> | |
|------------------------------|---------------------------|
| Evolución del LEG en años | 5.7 ± 3.7 (1.5 a 18)* |
| Historia de afección a SNC | 2 casos |
| Historia de afección a riñón | 4 casos |

* Se señala el promedio \pm D.E. (extremos).

En la Tabla 2 se describen los datos demográficos más importantes entre el grupo que recibió MTX y el grupo control.

Tabla 2.

Datos demográficos entre el grupo con MTX y el grupo control.

| <i>Variable</i> | <i>grupo MTX</i> | <i>otro tratamiento</i> |
|------------------------------|---------------------------|--------------------------|
| Edad | 37 ± 11.5 (22 a 58)* | 44 ± 13.5 (27 a 72)* |
| Evolución del LEG en años | 6.3 ± 4.9 (1.5 a 18)* | 5 ± 1.4 (3 a 7)* |
| Historia de afección a SNC | 0 casos | 2 casos |
| Historia de afección a riñón | 0 casos | 4 casos |

* Se señala el promedio \pm D.E. (extremos).

El grupo de MTX recibió una dosis promedio de 8.75 ± 3.95 mg semanales (desde 5 hasta 15 mg). El grupo de tratamiento convencional se constituyó con 5

pacientes que recibieron azatioprina (entre 50 y 75 mg), 3 con cloroquina (150 mg diarios) y 1 con 6-mercaptopurina (25 mg diarios).

La medición de la eficacia terapéutica del MTX comparada con los tratamientos convencionales se realizó en cada visita con el índice de actividad Mex-SLEDAI, en este índice se anotan de acuerdo a un peso específico la presencia de algún síntoma relacionado con actividad del lupus, tal como se describió previamente²³. Al inicio, se comparó la calificación del Mex-SLEDAI, entre ambos grupos, observándose que los pacientes asignados a MTX tuvieron una cuenta de 3.6 ± 1.6 y los de tratamiento convencional de 1.2 ± 1.1 . Posteriormente, se compararon al final del estudio, observándose un Mex-SLEDAI de 1.5 ± 1.7 y de 0.7 ± 1.0 , respectivamente, estos resultados se describen en la Tabla 3.

Tabla 3.

Descripción del recuento del Mex-SLEDAI al inicio y al final del estudio.

| <i>Mex-SLEDAI</i> | <i>grupo MTX</i> | <i>otro tratamiento</i> | <i>valor de p</i> |
|-------------------|------------------|-------------------------|-------------------|
| al inicio | 3.6 ± 1.6 | 1.2 ± 1.1 | 0.002 |
| al final | 1.5 ± 1.7 | 0.7 ± 1.0 | NS* |
| <i>valor de p</i> | 0.02** | NS** | |

* Al comparar cada grupo al inicio y al final.

** Al comparar los dos grupos entre sí.

NS= No significativo.

No se observó diferencia en la evaluación de la capacidad física al inicio y final del estudio entre ambos grupos, ni tampoco hubo diferencia significativa al comparar en cada grupo al inicio y final del estudio, tal como se señala en la Tabla

4. Lo mismo se observó con las subescalas del AIMS, las que se describen en la Tabla 5.

Tabla 4.

Evaluación de la escala HAQ-DI.

| Grupo de tratamiento | valor de p | |
|----------------------|------------|----------|
| | al inicio | al final |
| MTX | 0.6±0.5 | 0.6±0.6 |
| Otro | 0.2±0.2 | 0.2±0.3 |
| valor de p | NS** | NS** |

* Al comparar cada grupo al inicio y al final.

** Al comparar los dos grupos entre sí.

NS= No significativo.

Tabla 5.

Evaluación de la escala AIMS.

| | grupo MTX | | otro tratamiento | | valor de p | |
|---------------------|-----------|----------|------------------|----------|------------|----------|
| | al inicio | al final | al inicio | al final | al inicio | al final |
| Movilidad | 2.0±1.4 | 1.9±1.6 | 0.9±0.8 | 1.0±1.2 | NS* | NS* |
| Actividad física | 1.5±1.4 | 1.9±1.3 | 1.0±1.0 | 1.2±1.2 | NS* | NS* |
| Destreza | 0.7±0.6 | 1.0±1.0 | 0.1±0.2 | 0.4±0.6 | NS* | NS* |
| Desempeño social | 0.9±0.8 | 0.8±0.8 | 0.2±0.3 | 0.5±0.8 | NS* | NS* |
| Actividad social | 1.7±1.0 | 1.9±1.2 | 1.2±1.1 | 1.3±1.3 | NS* | NS* |
| Actividad cotidiana | 0.6±0.9 | 0.4±0.6 | 0.1±0.3 | 0.1±0.2 | NS* | NS* |
| Dolor | 3.2±2.0 | 2.9±2.0 | 2.4±1.5 | 1.9±1.4 | NS* | NS* |
| Depresión | 2.5±1.2 | 2.3±1.4 | 1.9±1.2 | 1.8±1.5 | NS* | NS* |
| Ansiedad | 2.6±1.1 | 2.9±1.1 | 2.2±1.7 | 2.1±1.0 | NS* | NS* |

* Al comparar cada grupo al inicio y al final.

NS= no significativo.

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

La dosis de prednisona disminuyó de manera significativa en el grupo que tomó MTX al comparar el promedio al inicio y al final, de 7.3 ± 5.5 mg/día a 3.8 ± 3.5 mg/día en el grupo de MTX ($p=0.04$), efecto no observado en el grupo de otros tratamientos en los que se incrementó de manera no significativa, de 2.9 ± 3.8 mg/día a 3.5 ± 5.1 mg/día ($p=0.65$).

Discusión.

Desafortunadamente hubo un sesgo al inicio del estudio debido a que los pacientes con mayor índice de actividad del LEG, mayor afectación articular y peor capacidad física, movilidad, destreza y desempeño social, quedaron en el grupo que recibió MTX; sin embargo, esto no influyó en la eficacia del tratamiento, ya que al final del estudio, la respuesta clínica y de recuento del índice de actividad fue la misma que se observó en los pacientes que tomaron cloroquina y dosis bajas de azatioprina, con disminución significativa del Mex-SLEDAI.

En este estudio se observó que el MTX fue especialmente útil en mejorar el grado de afectación e incapacidad articular, aunque este aspecto no llegó a mostrar significancia estadística; dichos resultados coinciden con lo descrito por Wilson, et al¹⁹ y Walz LeBlanc, et al²⁰. Por otra parte, no se observaron diferencias entre los pacientes que recibieron el MTX y el grupo control al comparar las calificaciones del AIMS, en cuanto a ansiedad y depresión y otras subescalas, aunque es de comentar que estos aspectos no se habían evaluado en estudios previos.

En la evaluación final hubo una considerable reducción de la dosis de prednisona en un 50% en el grupo que recibió MTX contra un incremento del 20% en el grupo control, diferencia claramente significativa; lo que confirma la utilidad del MTX como medicamento ahorrador de esteroides, especialmente en pacientes que ingieren grandes dosis y que presentan recaída de su enfermedad al tratar de disminuirlos.

La dosis de MTX en promedio (8.75 mg/semana) fue semejante a la utilizada en otros estudios y los efectos colaterales fueron mínimos en la mayoría de los casos (sólo un caso presentó elevación de enzimas hepáticas) y desaparecieron al suplementar con ácido fólico. En ningún caso fue necesaria la suspensión del medicamento. No encontramos ningún caso de leucopenia, a diferencia de lo

reportado por Rothenberg, et al¹⁷. Infortunadamente, el seguimiento por corto tiempo de esta serie no permitió la evaluación de posibles efectos adversos. Finalmente, deberá de continuarse este trabajo para valorar la utilidad del medicamento a largo plazo, así como sus efectos colaterales y certificar la mejoría de ciertas manifestaciones de actividad del LEG con el empleo MTX y, por otra parte, su lugar en el arsenal terapéutico de pacientes con enfermedad más grave, determinadas formas de afección visceral, así como su vía de administración en dichos casos.

Referencias.

1. Alarcón Segovia D: The pathogenesis of immune dysregulation in systemic lupus erythematosus: a troika. *J Rheumatol* 11: 588-90; 1984.
2. Fessel WJ: Systemic lupus erythematosus in the community. *Arch Internal Med* 134: 1027-35; 1974.
3. Rivero SJ, Díaz Jouanen E, Alarcón Segovia D: Lymphopenia in systemic lupus erythematosus T cell subsets, anti-T subsets, anti-T cell antibodies, and T cell functions. *J Clin Invest* 73: 689-700; 1984.
4. Izui S, Lambert PH, Miescher PA: In vitro demonstration of a particular affinity of glomerular basement membrane and collagen for DNA. *J Exp Med* 144: 428-43; 1976.
5. Asherson RA, Mayou S, Black M: Livedo reticularis, connective tissue disease, anticardiolipin antibodies and CNS complications (abstract). *Arthritis Rheum* 30: S69; 1987.
6. Asherson RA, et al: Large vessel occlusion and gangrene in systemic lupus erythematosus and "lupus-like" disease: a report of six cases. *J Rheumatol* 13: 740-7; 1986.
7. Kimberly RP: Pulse methylprednisolone in SLE. *Clin Rheum Dis* 8: 261-78; 1982.
8. Maksymowych W, Russel AS: Antimalarials in rheumatology: efficacy and safety. *Semin Arthritis Rheum* 16: 206-21; 1987.
9. Bookbinder SA, Espinoza LR, Fenske NA, Germain BF, Vasey FB: Methotrexate: its use in the rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2: 185-93; 1984.
10. Hassell A, Dawes P: Serious problems with methotrexate?. *Br J Rheumatol* 33: 1001-6; 1994.

11. Chandran G, et al: Cirrhosis in patients with rheumatoid arthritis receiving low dose methotrexate. *Br J Rheumatol* 33: 981-4; 1994.
12. Barrera P, et al: Methotrexate-related pulmonary complications in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 53: 434-9; 1994.
13. Decker JL, Steinberg AL: Immunoregulatory drugs, Arthritis and Allied Conditions. Tenth edition. Edited by DJ McCarty, Philadelphia, Lea and Febiger, 525-40;1985.
14. Baker GL, Kahl LE, Zee BC, Stolzer BL, Agerwal AK, Medsger TA: Malignancy following treatment of rheumatoid arthritis with cyclophosphamide. *Am J Med* 83: 1-9; 1987.
15. Miescher PA, Riethmuller D: Diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus. *Semin Hematol* 2: 1-28; 1965.
16. Davidson J, Graziano F, Rothenberg R: Methotrexate therapy for severe systemic lupus erythematosus (letter). *Arthritis Rheum* 30: 1195-6; 1987.
17. Rothenberg R, Graziano F, Grandone J: The use of methotrexate in steroid-resistant systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 31: 612-5; 1988.
18. Abud Mendoza C, Sturbaum A, Vazquez Compean R: Methotrexate therapy in childhood systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 20: 731-3; 1993.
19. Wilson K, Katz J, Abeles M: The use of methotrexate in systemic lupus erythematosus (abstract). *Arthritis Rheum* 34: R39; 1991.
20. Walz LeBlanc B, Dagenais P, Urowitz M, Gladman D: Methotrexate in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 21: 836-8; 1994.
21. Wilson K, Abeles M: A 2 year, open ended trial of methotrexate in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 21: 1674-7; 1994.
22. Dubois EL: Management of discoid and systemic lupus erythematosus: A review of the current status of discoid and systemic lupus erythematosus and

their variants. Second edition. Edited by Dubois EL. Los Angeles: University of Southern California Press, 537-612; 1974.

- 23. Guzmán J, Cardiel MH, Arce Salinas CA, Sánchez Guerrero J, Alarcón Segovia D. Prospective validation of three clinical indices for measurement disease activity in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1992;**
- 24. Meenan RF, Gertman PM, Mason JH, Dunaif R: The arthritis impact measurement scales: further investigations of health status measure. Arthritis Rheum 25: 1048-53; 1982.**
- 25. Tan EM, et al: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 25: 1271-7; 1982.**

Anexo I.

HOSPITAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD
Petróleos Mexicanos.
CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACION

México, D.F., a _____ de _____ de 19_____.

Yo _____ declaro libre y voluntariamente que acepto y/o autorizo a _____ que participe en el estudio de **Utilidad de las dosis bajas de metotrexato en Lupus eritematoso generalizado**, que se llevará a cabo en este Hospital. Los objetivos del estudio son evaluar la eficacia y efectos colaterales de dicho medicamento en el tratamiento y curso de esta enfermedad.

Estoy conciente que los procedimientos y pruebas para el logro de los objetivos mencionados serán la realización al inicio del tratamiento de una exploración física, toma de exámenes de laboratorio (sangre y orina), así como el llenar 2 cuestionarios, que se repetirán en cada visita al médico. Dichas visitas se efectuarán a las 6 semanas de iniciado el tratamiento y posteriormente cada 8 semanas, con el fin de buscar actividad de la enfermedad y/o efectos colaterales del medicamento tales como náusea, anorexia (falta de apetito), estomatitis y mucositis (inflamación de la mucosa de la boca),diarrea, enfermedad ácido péptica (gastritis y úlcera), erupciones cutáneas, vértigo y fatiga. De acuerdo a la intensidad de los efectos se disminuirá o suspenderá la administración del metotrexato.

Entiendo que con este estudio se determinará el lugar que tiene el metotrexato en la terapéutica del lupus.

Es de mi conocimiento que seré libre de retirarme de la investigación cuando yo así lo desee y que también que puedo solicitar toda la información adicional acerca de los riesgos y beneficios de mi participación en el estudio.

En caso de que decida retirarme, la atención que como paciente recibo en esta institución no se verá afectada.

Firma _____

Testigo: _____ Dirección: _____

Nombre y Firma

Testigo: _____ Dirección: _____

Nombre y Firma

Anexo 2.

TABLA DE NUMEROS ALEATORIOS

A: *Pacientes con metotrexato.*

B: *Pacientes con tratamiento habitual.*

| | | | | | | | |
|----|---|----|---|----|---|----|---|
| 00 | A | 02 | A | 04 | B | 05 | A |
| 06 | A | 07 | A | 09 | B | 15 | A |
| 16 | B | 18 | A | 19 | B | 21 | A |
| 23 | B | 24 | B | 25 | B | 29 | B |
| 31 | B | 33 | B | 34 | A | 35 | A |
| 36 | B | 38 | A | 39 | B | 40 | A |
| 41 | B | 43 | B | 45 | B | 46 | A |
| 47 | A | 48 | A | | | | |