



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"  
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"**

**NIVELES SERICOS DE METOTREXATO EN BASE A DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION  
Y SU RELACION CON LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES  
CON ARTRITIS IDIOPATICA JUVENIL EN EL SERVICIO DE REUMATOLOGIA PEDIATRICA  
DEL HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
MEDICO ESPECIALISTA EN:**

**REUMATOLOGIA PEDIATRICA**

**P R E S E N T A:**

**DR. ALFONSO RAGNAR TORRES JIMENEZ**

**ASESOR DE TESIS**

**DRA. EUNICE SOLIS VALLEJO**





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA”  
CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA “**

**DRA. LUZ ARCELIA CAMPOS NAVARRO  
DIRECTORA DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD  
UMAE HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA”  
CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA “**

**DRA. EUNICE SOLIS VALLEJO  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE REUMATOLOGIA PEDIATRICA  
UMAE HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA “**

**DRA. EUNICE SOLIS VALLEJO  
ASESOR DE TESIS  
SERVICIO DE REUMATOLOGIA PEDIATRICA  
UMAE HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA “**

**INVESTIGADORES ASOCIADOS**

**QUIM. MARIA VICTORIA TERESA CHAMORRA BADILLA  
LABORATORIO DE INMUNOLOGIA  
UMAE HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA “**

**DRA. ADRIANA IVONNE CESPEDES CRUZ  
SERVICIO DE REUMATOLOGIA PEDIATRICA  
UMAE HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA “**

**DRA. MARITZA ZEFERINO CRUZ  
SERVICIO DE REUMATOLOGIA PEDIATRICA  
UMAE HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA “**

**DR. ALFONSO RAGNAR TORRES JIMENEZ**

**ALUMNO  
REUMATOLOGIA PEDIATRICA  
UMAE HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA “**

## DEDICATORIA

*A mi amada esposa, Berenice, porque sin ella no hubiera sido posible realizar este sueño, gracias por tu comprensión, tu ayuda y sobre todo paciencia, nos espera un largo camino que recorrer juntos mi vida.*

*A mis hijos, Luis, Silvia y el pequeño que viene en camino, pasamos 2 años sin poder convivir lo que hubiéramos deseado, pero lo bueno de la residencia es que se acaba, tenemos lo que nos resta de vida para compensar el tiempo perdido.*

*A mis padres, Silvia y Angel, sin su esfuerzo, enseñanzas y consejos no hubiera sido posible llegar a cumplir este sueño.*

*A mis maestras, Eunice, Adriana y Maritza, por ayudarme a entrar a este maravilloso mundo de la Reumatología Pediátrica y brindarme su amistad y consejos.*

*A mis hermanos, Anneli y Einar por su amistad, apoyo y consejos.*

## AGRADECIMIENTOS

*A mis abuelos Inés y Delfino por la ayuda que me han brindado en mi formación profesional y personal.*

*A todos los pacientes que colaboraron en mi formación, las enseñanzas que me regalaron son invaluableles.*

*A mi familia paterna y materna por estar siempre cuando los necesito y sobre todo por esos fines de semana que siempre convivimos.*

*A mis compañeros de residencia, Elva, Jessi y Rosa por su ayuda y amistad.*

**INDICE**

<b>Resumen.....</b>	<b>5</b>
<b>Marco teórico.....</b>	<b>6</b>
<b>Planteamiento del problema.....</b>	<b>13</b>
<b>Justificación.....</b>	<b>13</b>
<b>Objetivo General.....</b>	<b>13</b>
<b>Objetivos Específicos.....</b>	<b>13</b>
<b>Hipótesis.....</b>	<b>14</b>
<b>Material y Métodos.....</b>	<b>14</b>
<b>Diseño.....</b>	<b>15</b>
<b>Análisis Estadístico.....</b>	<b>15</b>
<b>Resultados.....</b>	<b>17</b>
<b>Discusión.....</b>	<b>20</b>
<b>Conclusiones.....</b>	<b>22</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>23</b>
<b>Cuadros y Figuras.....</b>	<b>24</b>
<b>Anexos.....</b>	<b>31</b>

## RESUMEN

### NIVELES SERICOS DE METOTREXATO EN BASE A DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION Y SU RELACION CON LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES CON ARTRITIS IDIOPATICA JUVENIL EN EL SERVICIO DE REUMATOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

**Introducción:** La artritis idiopática juvenil (AIJ) es un término que se refiere a un grupo de enfermedades caracterizados por artritis crónica. Es la enfermedad reumática crónica más común en niños y causa significativa de discapacidad a corto y largo plazo. Existe en la actualidad un avance significativo en el tratamiento de la AIJ con el uso de fármacos modificadores de la enfermedad (FARMEs) y terapia biológica. En cuanto a los FARMEs que han mostrado ser de utilidad en la AIJ encontramos la sulfasalazina, metotrexato, leflunomida y los anti-TNF. El metotrexato (MTX) es el medicamento de primera línea más usado, especialmente en los pacientes con las formas poliarticular y sistémica. Aproximadamente 80% de los pacientes tienen algún grado de respuesta con MTX. Tiene un efecto antiinflamatorio cuando se utiliza a dosis bajas 7.5 a 30 mg (0.3 mg/kg) semanales vía oral, subcutánea o intramuscular. En varios estudios clínicos es evidente que las dosis bajas de metotrexate se asocian con una gran variabilidad en la respuesta terapéutica. Se recomienda la administración intramuscular cuando la absorción oral de MTX es insuficiente o cuando hay baja tolerancia a las tabletas. La eficacia clínica de la droga está relacionada con la dosis, aunque la dosis-concentración-efecto necesaria no ha sido dilucidada. El valor predictivo de la dosis administrada es pobre ya que hasta el momento no existe manera de saber si la dosis administrada se correlaciona con la concentración de metotrexate y si esta concentración sérica tiene relación con el efecto que buscamos al utilizar el medicamento.

**Objetivo:** Conocer los niveles séricos de metotrexato en pacientes con artritis idiopática juvenil de acuerdo a la dosis y vía de administración.

**Material y Métodos:** Pacientes menores de 16 años con diagnóstico de artritis idiopática juvenil, basado en los criterios de ILAR, tratados con dosis semanal de metotrexate por vía oral o intramuscular en el Servicio de Reumatología Pediátrica del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del CMN La Raza. Se realizará determinación de los niveles séricos de metotrexate en suero a las 3 hrs de aplicado el medicamento. Se llenará un cuestionario que incluye dosis de metotrexate, vía de administración, efectos adversos relacionados con la toma del medicamento, CHAQ, VAS por el médico y el paciente, VSG, PCR, toma de otros medicamentos y subtipo de AIJ.

**Diseño:** Prospectivo, transversal, observacional y comparativo.

**Resultados:** La dosis media de MTX fue de 10.9 mg/m<sup>2</sup>/semana en general, para el grupo de administración VO la media fue de 10.3 mg/m<sup>2</sup>/semana, por vía IM 11.9 mg/m<sup>2</sup>/semana. Los niveles séricos de MTX fueron de 0.49 mol/L la media en ambos grupos, para el grupo de administración VO de 0,425 mol/L y para el grupo IM 0.62 mol/L. la relación entre la dosis de MTX y el nivel sérico se realizó mediante regresión lineal logrando significancia estadística con una p= 0.045 observándose un incremento directamente proporcional del nivel sérico de metotrexato con respecto a la dosis. Respecto al nivel sérico de MTX y la vía de administración, mediante la prueba de U de Mann-Whitney se observó diferencia de medianas significativa (p=0.049) determinándose que el grupo con administración IM tuvo mayores niveles séricos del medicamento.

**Conclusiones:** En pacientes con AIJ los niveles séricos de MTX tomados a las 3 hrs de administrado el medicamento fueron más altos cuando se administraba por vía parenteral, comparado con los que se administró por vía oral y a dosis más alta de MTX se observaron mayores niveles séricos.

**Palabras clave:** Metotrexate, vía de administración, niveles séricos

## MARCO TEORICO

### ARTRITIS IDIOPATICA JUVENIL

La artritis idiopática juvenil (AIJ) es un término que se refiere a un grupo de enfermedades caracterizados por artritis crónica. Es la enfermedad reumática más común en niños y es una causa significativa de discapacidad a corto y largo plazo. Se trata de un diagnóstico clínico hecho en un niño menor de 16 años de edad con artritis (inflamación o limitación de la movilidad acompañado de calor, dolor o sensibilidad) por al menos 6 semanas de duración, previamente debemos excluir otras causas de artritis. (1)

La incidencia varía de 1 a 22 con prevalencia de 8 a 150 por 100 000. La mortalidad basándose en reportes de Estados Unidos y Canadá se reporta en 0.29/100 pacientes y la mayoría de las muertes son en pacientes con variedad sistémica (1).

Existen varias clasificaciones de la artritis crónica en la infancia. La más reciente es la propuesta por la Liga Internacional de Asociaciones de Reumatología (ILAR por sus siglas en inglés), (2,3) que la subdivide en 7 categorías: sistémica, poliartitis (factor reumatoide (FR) positivo y negativo), oligoartritis (categorías persistente y extendida), artritis psoriasica, entesitis relacionada con artritis y artritis indiferenciada. (2,3). Otra clasificación es la del Colegio Americano de Reumatología (ACR) que utiliza el término Artritis Reumatoide Juvenil (ARJ) realizada en 1977 que cuenta con 3 categorías, sistémica, poliarticular y pauciarticular sin embargo no incluye a los pacientes con artritis psoriasica y espondiloartropatías. Otros criterios que se realizaron de manera simultánea son los de la Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR) en 1978 y que utiliza en el término artritis crónica juvenil (ACJ) incluye las 3 categorías de la clasificación del ACR pero además las espondiloartropatías y la artritis psoriasica, además se utiliza el término de artritis reumatoide juvenil para la variedad poliarticular con FR positivo. (3)

En orden de frecuencia los subtipos de la enfermedad son oligoarticular (50-60%), poliarticular (30 a 35%), de inicio sistémico (10 a 20%), artritis psoriasica (2 a 15%), y entesitis relacionada con artritis (1-7%). (1) Estas frecuencias varían según el área geográfica, en Estados Unidos y Reino Unido la forma más común de presentación es la oligoarticular, seguida de la poliarticular y la sistémica, en países latinos como México la forma poliarticular y sistémica son más frecuentes, y la oligoarticular rara. (4)

La etiología de la AIJ permanece poco clara aun; se ha relacionado con un componente genético complejo que afecta múltiples genes relacionados con la inflamación e inmunidad. Esta puede ser disparada en un paciente predispuesto genéticamente por estrés psicológico, niveles anormales de hormonas, traumatismo articular, infecciones bacterianas o virales. (1)

Las manifestaciones articulares pueden ser mínimas, la artritis comienza de forma insidiosa pero puede presentarse de manera aguda. Las articulaciones afectadas se hallan inflamadas, con aumento de la temperatura local, dolor a la palpación y a la movilización, los pacientes también presentan rigidez matutina o después del reposo y se puede afectar cualquier articulación, las pequeñas de manos y carpo se afectan más frecuentemente en la forma poliarticular. (5)

En cuanto a las manifestaciones extraarticulares de la enfermedad pueden presentarse eritema, fiebre, uveítis, entesitis, alteraciones del crecimiento (global o local), osteopenia, osteoporosis, alteraciones ungueales, psoriasis, amiloidosis, síndrome de activación de macrófago entre otras.(1,5)

No existe un examen de laboratorio que nos haga el diagnóstico de la enfermedad, estos se utilizan para evidenciar la inflamación, monitorizar la enfermedad y la toxicidad de los diferentes medicamentos. Es común que se presente anemia de la enfermedad crónica

con disminución del hierro sérico, la leucocitosis y trombocitosis son comunes en los pacientes con inicio sistémico. La Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) esta acelerada en todos los subtipos de AIJ, pero ésta es más elevada en la artritis sistémica y su grado no siempre se correlaciona con la extensión y actividad de la enfermedad. (5)

El factor reumatoide se encuentra positivo en 15 a 20% de los casos de poliartritis, y este tiene un valor pronóstico, los que lo presentan tienen una enfermedad más agresiva y desarrollan mas erosiones. Los anticuerpos contra el péptido cíclico citrulinado se observan en 4% de los pacientes y tienen un valor pronóstico similar al del factor reumatoide con la diferencia que se encuentran de manera más temprana. La positividad de anticuerpos antinucleares (ANA) se presenta en 40 a 60% de los casos oligoarticulares y se asocia a la presencia de uveítis. (5)

En cuanto al tratamiento, los objetivos incluyen el control del dolor y la inflamación, preservar la función articular, así como promover el crecimiento normal y el desarrollo del niño. Existe en la actualidad un avance significativo en el tratamiento con el uso de fármacos modificadores de la enfermedad (FARMEs) y terapia biológica. (1,4) La terapia física y ocupacional son importantes ya que junto con el tratamiento farmacológico mantiene y mejora el rango de movilidad, la fuerza muscular y los movimientos para las actividades diarias. (1)

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y los esteroides intraarticulares son el tratamiento inicial en la mayoría de los pacientes. Los AINEs controlan el dolor y la inflamación y se usan por 4 a 8 semanas así como aunado al tratamiento de segunda línea. (1)

Los corticoesteroides son antiinflamatorios potentes que se deben de utilizar de manera cuidadosa debido a sus efectos secundarios. Son útiles para controlar los síntomas en la artritis de inicio sistémico y en la variedad poliarticular con dolor extremo y limitación funcional como terapia puente en lo que se observa el efecto pleno de los FARMEs (1)

En cuanto a los fármacos modificadores de la enfermedad (FARMEs) que han mostrado ser de utilidad encontramos la sulfasalazina, metotrexato, leflunomida, los anti-TNF y la cloroquina.

El metotrexate (MTX) es el medicamento de primera línea más usado, especialmente en los pacientes con las formas poliarticular y sistémica. Aproximadamente 80% de los pacientes tienen algún grado de respuesta con MTX se sugiere que retarda la progresión radiográfica, también es de utilidad en el control del exantema en la artritis psoriasica. (1,6)

Los agentes biológicos incluyen a los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) (etanercept, infliximab, golimumab, certrolizumab pegol y adalimumab) los inhibidores de IL 1 (anakinra) e IL 6 (tocilizumab) y el anti CD20 o rituximab, éstos han mejorado el armamento para el tratamiento de la AIJ. (1,6)

## **USO DE METOTREXATE EN ARTRITIS IDIOPATICA JUVENIL.**

El metotrexate (MTX) es un análogo del ácido fólico que se diseñó inicialmente para inhibir la actividad de la dihidrofolato reductasa (DHFR) enzima que convierte los dihidrofolatos en tetrahidrofolatos que son cruciales para las vías metabólicas intracelulares en la síntesis de novo de purinas, pirimidinas y poliaminas. En oncología el uso de dosis altas lleva a incapacidad para sintetizar DNA y RNA en las células malignas por lo tanto es un antifolato y se ha usado a dosis altas para el tratamiento de tumores desde 1947. Tiene un efecto antiinflamatorio cuando se utiliza da dosis bajas 7.5 a 30 mg



(0.3 mg/kg) semanales vía oral, subcutánea o intramuscular. Su uso se reportó desde 1950 para tratar pacientes con psoriasis y artritis psoriasica, en AIJ se dió durante la década de 1980. En la actualidad el MTX es uno de los FARMES más utilizados y se denomina de acción lenta. En la AIJ ha mostrado ser más efectivo y menos toxico que auranofin y azatioprina e igual de efectivo pero menos toxico que la sulfasalazina. La continuidad del tratamiento con dosis bajas de MTX se ha reportado en 70%, 54% y 50% después de 1, 3 y 6 años respectivamente lo que nos da un perfil de seguridad mejor. Estos porcentajes son favorables comparados con el uso de otros FARMES en los que a 5 años solo 20% de los pacientes continúan con la terapia ya que los efectos adversos son más frecuentes. (7)

Las dosis bajas de MTX tienen propiedades inmunosupresoras y antiinflamatorias, su actividad inmunosupresora es por la capacidad de inhibir la proliferación de linfocitos, monocitos, macrófagos y neutrofilos. A concentraciones de 0.1 a 10  $\mu\text{mol/L}$ , el MTX induce apoptosis de linfocitos T (LT) activados in vitro, la habilidad para inducir apoptosis radica en la capacidad de los linfocitos para convertir el MTX en poliglutamatos de MTX. También ha mostrado in vitro modificar el patrón de citocinas incrementando las citocinas Th2 (IL4 e IL 10), y disminuye las citocinas Th1 (IFN e IL 2), además inhibe a la 5-aminoimidazol-4-carboxamina ribosil-5-fosfato formiltransferasa (AICAR formiltransferasa) lo que lleva a la acumulación de AICAR intracelular que incrementa la liberación de adenosina al torrente sanguíneo. La adenosina activa los receptores extracelulares A1, A2 y A3 en monocitos y macrófagos inhibiendo la producción de TNF, IL 6 e IL 8 y promoviendo la producción de receptor antagonista de IL 1 y promueve la secreción de la potente citocina antiinflamatoria IL 10. El MTX ha mostrado eficacia en estudios aleatorizados y controlados con placebo en niños con AIJ, especialmente la forma poliarticular y sistémica. Generalmente los niños toleran dosis mayores que los adultos de hasta 0.6 mg/kg a largo plazo no producen osteopenia pero se ha descrito en los tratados con dosis altas como las usadas en oncología. Las dosis bajas de MTX parenteral han mostrado efecto benéfico en enfermedades inflamatorias como AIJ, enfermedad de Crohn, artritis lupica resistente a antimalaricos, polimiositis, síndrome de Reiter, sarcoidosis, esclerodermia entre otras. En muchos estudios clínicos es evidente que las dosis bajas de metotrexate se asocian con una gran variabilidad en la respuesta terapéutica. (7)

Administración oral: El MTX es un ácido carboxílico orgánico con peso molecular de 454 Daltons. La molécula está cargada negativamente en un pH neutro lo que resulta en una solubilidad en lípidos limitada. Después de su administración oral la absorción activa ocurre en el yeyuno proximal. Este proceso se limita por capacidad del transportador y disminuye de manera no proporcional con el incremento de la dosis. La absorción de MTX es rápida y completa después de dosis bajas por vía oral menores de 30 mg/m<sup>2</sup> aunque el rango de absorción es altamente variable entre pacientes, con una biodisponibilidad menor del 50% con dosis de 10 a 15 mg/m<sup>2</sup>. La biodisponibilidad absoluta media es de 70 a 80% pero se ha observado una variación intra-individual que va de 30 a 90%. Contrariamente solo se ha observado una variabilidad intra-individual moderada a las 13 semanas y a los 2 años en pacientes con AIJ que recibieron una sola dosis semanal de 15 mg. (7)

La concentración plasmática máxima de metotrexate (C<sub>max</sub>) varía entre 0.3 y 1.6 mol en un tiempo máximo de 0.75 a 2 hrs después de su administración que junto con alimentos no afecta significativamente la biodisponibilidad. La biodisponibilidad cuando se administra por VO está disminuida probablemente por limitación en la absorción gastrointestinal, esto sugiere que para utilizar dosis más elevadas deben utilizarse la vía

parenteral o fraccionar la dosis, lo que resulta en mejor biodisponibilidad comparado con una sola dosis alta semanal por vía oral. (8)

Administración parenteral: se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones séricas elevadas después de su aplicación intramuscular o subcutánea comparado con la vía oral. Sin embargo la biodisponibilidad es muy similar lo que sugiere que las rutas de administración de dosis bajas son intercambiables. (7) En sangre 30 a 70% se encuentra unido a proteínas, casi exclusivamente a albumina. Edno y colaboradores mostraron una concentración plasmática incrementada 8 hrs después de la administración lo que refleja una posible circulación entero-hepática de la droga. Las concentraciones en líquido sinovial son iguales a las del plasma aproximadamente de 4 a 24 hrs después de su administración intramuscular (IM). (7)

El proceso más importante es el transporte hacia la célula y su acumulación como poliglutamatos. El transporte se hace por difusión pasiva transmembrana y por transporte activo mediado por transportador que comparte con los folatos. Una vez dentro de la célula mas de 6 residuos de glutamato se añaden progresivamente a la molécula por la enzima folilpoliglutamato sintetasa. Después de una dosis única las concentraciones en plasma y eritrocitos cambian simultáneamente como resultado de un rápido equilibrio entre ambos compartimentos y caen por debajo de 10 nmol a las 24 hrs después de la administración de dosis bajas. Los poliglutamatos de metotrexate en los eritrocitos se acumulan hasta alcanzar niveles constantes lo que se logra a las 4 a 6 semanas de iniciada la terapia. Sin embargo el nivel de poliglutamatos de metotrexate es variable entre los pacientes con terapia con dosis bajas por largo tiempo y va de 10 a 170 nmol/L sin que exista correlación entre la dosis total acumulada y la concentración en eritrocitos. (7)

La eliminación del plasma muestra una vida media biológica terminal de 6 a 15 hrs. Estudios con un periodo de tiempo más largo (1 semana) estimaron una vida media biológica terminal de 55 hrs lo que refleja la liberación lenta en sus formas intracelulares. (7) Hay 3 formas de eliminación de MTX, por las bacterias intestinales y representa menos del 5% de la dosis administrada, en hígado por metabolismo de primer paso, donde se convierte en 7-hidroximetotrexate que es menos soluble en agua y la formación de poliglutamatos que representa la vía metabólica relacionada con la eficacia. Estos poliglutamatos inhiben de manera eficiente el metabolismo de las purinas y pirimidias, llevan a disminución de poliaminas intracelulares que tienen efectos proinflamatorios. La excreción renal constituye la mayor ruta de eliminación usualmente excede el aclaramiento de creatinina en 2 a 28%, una cantidad variable se elimina por excreción biliar y es responsable de 10 a 30% del aclaramiento, sin embargo solo 1 a 3% se recupera en heces lo que sugiere una extensa circulación entero hepática. (7)

## **METOTREXATE EN INDUCCION A LA REMISION**

El efecto máximo de las dosis bajas de MTX usualmente se observa de 3 a 6 meses de iniciada la terapia. El Colegio Americano de Reumatología (ACR) recomienda la terapia con FARMES antes de los 3 meses de realizado el diagnostico si el paciente continua con dolor articular, rigidez matutina, fatiga, sinovitis o elevación persistente de la VSG y la PCR. Las dosis bajas de MTX son consideradas actualmente la terapia más eficaz que se inicia con administración oral intermitente, la dosis semanal de inicio es de 7.5 a 10 mg/m<sup>2</sup>SC (0.3 mg/kg) en niños, si la respuesta es inadecuada y no hay efectos adversos la dosis puede incrementarse a intervalos de 6 a 8 semanas hasta 15 a 30

mg/m<sup>2</sup>SC (0.6 mg/kg). Se recomienda la administración intramuscular cuando la absorción oral es insuficiente o cuando se tiene baja tolerancia a la administración oral. Un esquema útil es dividir la dosis en tres y administrarla cada 12 hrs para disminuir los efectos adversos; se ha observado que la administración de la misma dosis cada 2 semanas favorece las recaídas. (7)

La eficacia clínica de la droga está relacionada con la dosis, aunque la dosis-concentración-efecto necesaria no ha sido dilucidada. El valor predictivo de la dosis administrada es pobre ya que hasta el momento no existe manera de saber si la dosis administrada se correlaciona con la concentración de metotrexate y si esta concentración sérica tiene relación con el efecto que buscamos al utilizar el medicamento. Se ha encontrado correlación entre el área bajo la curva de MTX y la rigidez matutina; sin embargo no se ha encontrado correlación con otros parámetros como la cuenta de articulaciones inflamadas y dolorosas, VSG y niveles de hemoglobina. Otros estudios no han encontrado correlación entre la farmacocinética y la eficacia en pacientes con artritis reumatoide. La monitorización e individualización se debe realizar al iniciar la terapia y en los que no responden adecuadamente de acuerdo con los parámetros farmacológicos determinados se pueden cambiar la vía de administración a intramuscular por una inadecuada absorción gastrointestinal.(7,8)

**TERAPIA DE MANTENIMIENTO A LARGO PLAZO CON METOTREXATE:** Los pacientes usualmente reciben el MTX por varios meses o años, lo que requiere de estrategias para mantener la eficacia, incrementar la tolerancia y prevenir la toxicidad. El punto más importante es prevenir la acumulación excesiva en los tejidos y la depleción de folatos endógenos, por lo tanto se debe de administrar ácido fólico al menos 1 mg/día usualmente 24 hrs después. La hepatotoxicidad se manifiesta por elevación de enzimas hepáticas especialmente las transaminasas y hasta en un 20% al inicio de la terapia, ésta elevación de las transaminasas suele ser pasajera y generalmente por toxicidad hepática, pero entre los factores de riesgo para presentar hepatotoxicidad están el alcoholismo, enfermedad hepática subyacente, obesidad, diabetes e interacciones con otras drogas como AINEs. (7)

#### **ESTUDIOS REALIZADOS CON METOTREXATE EN AIJ**

Un estudio retrospectivo realizado en 38 pacientes con Artritis Reumatoide (AR) tratados con MTX parenteral en Reino Unido de 2000 a 2006 a los que se les determinó el DAS 28 (escala para valorar la actividad de la enfermedad basado en el conteo de 28 articulaciones sensibles o inflamadas) antes y después de 3 meses de haber recibido MTX parenteral a dosis de 7.5 a 25 mg semanales, con duración de la enfermedad de 1 a 26 años (edad de los participantes de 28 a 78 años), 18 pacientes no toleraban el MTX oral por toxicidad gastrointestinal (GI) y 14 tenían una respuesta subóptima. La media de duración del tratamiento con MTX parenteral fue de 12 meses (3 a 72 meses) con mejoría significativa en el DAS 28. Los 16 pacientes que se seleccionaron para recibir terapia anti-TNF, ya no eran candidatos para el uso de biológico después de 12 meses de tratamiento y 5 se entraron en remisión. Ninguno de los pacientes mostró eventos adversos que ameritara el retiro de la terapia; se concluyó que el MTX parenteral es más económico y puede mejorar el control de la enfermedad en pacientes que no toleran el MTX por VO y disminuye la necesidad de terapia biológica. (9)

En una revisión sistemática sobre la dosis óptima y vía de administración en AR se revisaron un total de 38 artículos; las dosis de inicio de 25 mg semanales y el incremento rápido de la dosis (5 mg mes hasta 25 a 30 mg semanales) se asoció con mas toxicidad

GI y mayor efecto clínico comparado con dosis de 5-15mg semanales o una escalada lenta. El inicio con 15 mg semanales SC vs oral se asocia con eficacia clínica elevada pero con una mayor toxicidad en AR temprana. En AR de larga evolución, después de fallar a 15-20 mg semanales oral el cambio a 15 mg semanales IM con escalada de dosis subsecuente no se observó incremento de la eficacia. Se concluyó que el inicio de MTX a dosis de 15 mg semanales oral, con escalada de la dosis de 5 mg al mes hasta 25 a 30mg semanales o la dosis oral más alta tolerada con el paso a vía parenteral en caso de respuesta inadecuada es un método eficaz para el tratamiento con MTX de la AR. (10)

El estudio realizado por Braun para comparar la eficacia clínica y la seguridad de MTX oral vs SC en pacientes con AR se realizó en 375 vírgenes para MTX con DAS 28 mayor de 4 y que no hubieran tomado terapia biológica previa y sin FARMES 2 semanas antes del inicio del estudio. Se les dio dosis de 15 mg semanales VO e inyección de placebo a 187 pacientes y 15 mg SC más placebo VO en 188 pacientes por 24 semanas. A las 16 semanas los pacientes que no cumplían los criterios de mejoría de ACR 20 (mejoría del 20% en la cuenta de articulaciones inflamadas, sensibles, cuestionario del estado de salud y valoración con escala visual análoga realizado por el paciente y el médico) se cambiaron de vía de administración oral a subcutáneo en el grupo de vía oral y se incrementó la dosis a 20 mg SC para el grupo con aplicación SC por las 8 semanas restantes. A la semana 24 más pacientes tratados con MTX- SC mostraron mejoría con ACR 20 (78 vs 70%  $p=0.05$ ) y ACR 70 (41 vs 33%  $p=0.05$ ). En los 52 pacientes que no obtuvieron mejoría (ACR 20) y que se realizó el cambio de terapia a la semana 16 resulto en 30 y 23% de ACR 20 respectivamente. Los efectos adversos fueron similares en ambos grupos; se concluye que la administración SC es significativamente más efectiva que la administración oral. (11)

Un estudio sobre la biodisponibilidad de MTX con dosis altas comparando la VO y SC en 15 pacientes con AR usando dosis de >25 mg semanales a los mismos pacientes con diferencia de 2 semanas (en una ocasión VO y la otra SC), en un estudio farmacocinético las 2 ocasiones por inmunoensayo de polarización fluorescente mostró que el área bajo la curva fue más alta en pacientes con vía SC ( $p=0.001$ ) y fue mejor que la administración VO (ver tabla), la dosis media fue de 30 mg semanales con administración por VO en pacientes adultos con AR es altamente variable con un promedio de 60% de la que se obtienen con administración SC. Concluyen que usando dosis mayores de 25 mg semanales se debe de considerar el paso a vía parenteral para su administración. (12)

Un estudio para comparar la biodisponibilidad de MTX administrado por VO y SC en pacientes con enfermedad de Crohn mostró que la disponibilidad de MTX cuando se administra por VO es altamente variable con un promedio de 73% comparado con la administración SC. El uso simultáneo de ácido fólico no mostró un efecto significativo en la biodisponibilidad. Concluyen que los estudios farmacocinéticos ayudan a determinar que pacientes deben cambiar de terapia oral a parenteral (13)

Un estudio realizado en pacientes con AIJ investigó la eficacia de MTX SC vs VO en 40 pacientes; se dividieron en 2 grupos, pareados por edad, género y subtipo de la enfermedad. Al grupo A se le dio MTX oral y al grupo B dosis SC de 10 mg/m<sup>2</sup> semanal. Encontraron un alto porcentaje de mejoría en ambos grupos y los parámetros de laboratorio mostraron poca mejoría utilizando ACR 30 que es más elevada en el grupo con MTX- SC que en el grupo con MTX- VO (85 vs 65%) y los efectos colaterales fueron

menores en el grupo con aplicación SC concluyendo que la eficacia de MTX- SC es mejor que con MTX oral en pacientes con AIJ (14)

Otro estudio para determinar las concentraciones de poliglutamatos en eritrocitos en pacientes con tratamiento a largo plazo con MTX oral y AR se realizó en 192 pacientes. Los poliglutamatos de MTX se midieron por cromatografía líquida, con una edad avanzada, una tasa de filtración glomerular baja, mayor duración de la terapia con MTX y el uso de prednisona se asociaron con concentraciones de poliglutamatos de MTX más altas. Los fumadores tenían menor concentración y el uso simultáneo de otros FARMES y AINEs se asoció con menores niveles de poliglutamatos. (15)

Ruperto et al realizaron un estudio para comparar la seguridad y eficacia de MTX parenteral en pacientes con AIJ poliarticular a dosis intermedias (15-20mg/m<sup>2</sup>/semana) y a dosis altas (20-30mg/m<sup>2</sup>/semana) en pacientes que fallaron a dosis de 8 a 12.5 mg/m<sup>2</sup>/semana; incluyeron 595 pacientes, de estos 430 respondieron a dosis estándar en 6 meses con ACR 30, de los 133 que no respondieron 40 recibieron dosis intermedias y 40 dosis altas. A los 6 meses se observó ACR 30, 50 y 70 en 62%, 57% y 45 % respectivamente en los pacientes con dosis intermedias y 57%, 55% y 47% en los de dosis altas. Alcanzaron remisión completa 12.5 en el grupo con dosis intermedias vs 10% con dosis altas. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos. En conclusión este estudio muestra que la eficacia se logra con dosis intermedias parenterales y una dosis mayor no se correlaciona con ningún beneficio adicional. El MTX debe administrarse por 9 a 12 meses para observar su efecto terapéutico completo. (16)

En el estudio para comparar la eficacia clínica de MTX y la tolerancia en pacientes con AR se realizó cambio de administración parenteral a oral. Incluyeron 143 pacientes, de estos 47 regresaron a la administración IM. Al cambiar de MTX- IM a oral se observó un incremento en la actividad de la enfermedad, exacerbación del dolor y rigidez matutina, aumento en la duración de la rigidez matutina e incremento en las articulaciones inflamadas. Hubo además un aumento en los síntomas GI pero no se observó mayor toxicidad hepática. En los pacientes que regresaron a la administración IM fue evidente la mejoría en las manifestaciones de la enfermedad y se redujeron los efectos adversos. Concluyen que el MTX- IM mejora la eficacia clínica con menos efectos adversos al compararlo con la VO. (17)

Hamilton reporta en su estudio que comparó la biodisponibilidad de MTX -VO con la IM en pacientes con AR a dosis de inicio de 7.5 mg y dosis de mantenimiento en 21 pacientes. Las mediciones se realizaron al inicio, a los 6 y 18 meses de iniciada la terapia con dosis media de 17 mg semanales. El área bajo la curva se encontró disminuida en los que recibían MTX- VO comparados con la vía parenteral ( $p= 0.027$ ) en dosis de mantenimiento pero no se observaron diferencias a dosis de inicio. (18).

En la población pediátrica la dosis de metotrexato se utiliza de acuerdo al peso, pero no sabemos cuál es la mejor vía de administración (oral o parenteral) ni la correlación entre los niveles séricos y la efectividad de la terapia por lo que decidimos realizar este trabajo de investigación.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cuáles son los niveles séricos de metotrexato dependiendo de la vía de administración oral o parenteral en pacientes con artritis idiopática juvenil y su relación con el grado de actividad de la enfermedad en pacientes tratados en el servicio de Reumatología Pediátrica del Hospital General Centro Médico Nacional La Raza?

## **JUSTIFICACION**

El mejor tratamiento con fármaco modificador de la enfermedad o de segunda línea para la artritis idiopática juvenil es el metotrexato, se puede aplicar por vía oral, subcutánea e intramuscular, estas dos últimas como opción para pacientes que necesitan dosis por arriba de 15 mg o que presentan mayores efectos secundarios con la vía oral. Consideramos importante el realizar este estudio para conocer la mejor vía de administración del medicamento en relación a la dosis y saber si la falta de respuesta al tratamiento es secundaria a niveles séricos subóptimos de metotrexato y así realizar ajustes a las dosis antes de utilizar terapia biológica.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

1. Medir los niveles séricos de metotrexato en pacientes con artritis idiopática juvenil de acuerdo a la dosis y vía de administración
2. Comparar la eficacia de metotrexate por vía oral e intramuscular en el tratamiento de la artritis idiopática juvenil

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- 1.1 Medir los niveles séricos de metotrexato en pacientes con artritis idiopática juvenil de acuerdo a la dosis
- 1.2 Medir los niveles séricos de metotrexate en pacientes con artritis idiopática juvenil que lo reciben por vía de administración oral
- 1.3 Medir los niveles séricos de metotrexate en pacientes con artritis idiopática juvenil que lo reciben por vía de administración intramuscular
- 1.4 Cuantificar los niveles séricos de metotrexato en pacientes con artritis idiopática juvenil que lo reciben por vía oral y el grado de actividad de la enfermedad
- 1.5 Cuantificar los niveles séricos de metotrexato en pacientes con artritis idiopática juvenil que lo reciben por vía intramuscular y su relación con el grado de actividad de la enfermedad
- 1.6 Comparar los niveles séricos de metotrexate cuando se administra por vía oral o vía intramuscular y su relación con el grado de actividad de la enfermedad

## **HIPOTESIS**

En pacientes con artritis idiopática juvenil los niveles séricos de metotrexato serán más altos y la actividad de la enfermedad menor en aquellos que reciben dosis más elevadas y vía de administración intramuscular comparados con aquellos que lo reciben a dosis bajas y por vía oral.

## **MATERIAL Y METODOS**

### **UNIVERSO DE TRABAJO.**

Pacientes menores de 16 años con diagnóstico de artritis idiopática juvenil, basado en los criterios de ILAR, tratados con dosis semanal de metotrexato por vía oral o intramuscular en el Servicio de Reumatología Pediátrica del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del CMN La Raza.

### **DESCRIPCION DEL ESTUDIO**

Los pacientes con diagnóstico de AIJ en el servicio de Reumatología Pediátrica que reciben metotrexato por vía intramuscular y vía oral, se les realizará determinación de los niveles séricos de metotrexato y su relación con la vía de administración y el grado de actividad de la enfermedad

Se dividirá a los pacientes en grupos de tratamiento con metotrexate oral y metotrexate intramuscular semanal

Se realizarán en la visita mensual de los pacientes que cuenten con más de 3 meses de administración de metotrexate: CHAQ (cuestionario de valoración de la salud infantil), valoración con escala visual análoga realizada por el médico, valoración con escala visual análoga realizada por los padres, número total de articulaciones con inflamación activa, número total de articulaciones con limitación, velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva, duración de la rigidez matutina. Se tomará una muestra de sangre para determinar los niveles séricos de metotrexato, registrándose en la hoja de recolección de datos identificación del paciente, edad actual, fecha y edad de diagnóstico, antecedentes heredofamiliares, subtipo de artritis idiopática juvenil, pruebas de función hepática, número de articulaciones afectadas al momento de la recolección de los datos y otros medicamentos que esté recibiendo así como la dosis.

En cuanto a los medicamentos que está recibiendo junto con MTX se determinará el tipo y dosis recibida como el uso de otros medicamentos usados junto con MTX puede modificar la actividad de la enfermedad no se modificará ninguna dosis hasta la toma de la muestra y realización de los cuestionarios

La toma de la muestra se hará a las 3 hrs posterior a la administración VO o IM de MTX por punción venosa, la muestra se centrifugará a 3500 rpm por 10 minutos, para separar el plasma de los elementos formes y se protegerá de la luz. Las muestras se analizarán en el equipo Viva E de Syva On Board de Siemens, con Emit Methotrexate Assay. El análisis se realizará por la Química María Teresa Chamorra Badillo en el laboratorio de Inmunología del Hospital General CMN la Raza.

## **DISEÑO**

Prospectivo, transversal, observacional y comparativo.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **CRITERIOS DE INCLUSION**

1. Pacientes con diagnóstico de artritis idiopática juvenil.
2. Ambos géneros: masculino y femenino
3. Menores de 16 años de edad.
4. Tratados en el servicio de Reumatología Pediátrica del Centro Médico Nacional la Raza del IMSS.
5. Que estén recibiendo tratamiento con metotrexato por vía oral o intramuscular por al menos 6 semanas sin modificar la dosis

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

1. Pacientes que no acepten ingresar al estudio
2. Pacientes que no tomen de manera constante el medicamento
3. En aquellos que se modifique la dosis en menos de 6 semanas previos al estudio

### **CRITERIOS DE ELIMINACION**

1. Paciente que no completen los requisitos del estudio

## **ANALISIS ESTADISTICO**

Las variables cualitativas se resumirán mediante porcentajes y números absolutos, las cuantitativas mediante promedio, y desviación estándar, si presentan distribución similar a la curva normal, en caso contrario mediante mediana y cuartiles.

Para evaluar la correlación entre las variables cuantitativas se realizará una r de Pearson en caso de distribución normal, o Spearman en caso contrario de presentar una distribución anormal.

Los datos se presentarán en tablas y gráficos.



## **RECURSOS**

### **RECURSOS MATERIALES:**

Hojas de recolección de datos, fotocopias, papelería, equipo de cómputo, impresora, bibliografía y expedientes.

**RECURSOS FINANCIEROS:** aportados por los investigadores

**RECURSOS HUMANOS:** Se cuenta con el personal suficiente y capacitado para la realización de este proyecto, incluyendo investigadores con conocimiento en investigación tanto desde el punto de vista metodológico como experimental.

### **UTILIZACIÓN DE LOS RESULTADOS**

Los datos obtenidos serán utilizados para la elaboración de tesis para obtener el grado de Especialista en Reumatología Pediátrica, posteriormente se presentará en Congresos Nacionales e Internacionales para su difusión, y enviado para publicación en revista médica de preferencia internacional e indexada

## **FACTIBILIDAD**

El Servicio de Reumatología Pediátrica cuenta con personal altamente calificado que diagnostica y trata a los pacientes, con experiencia en el manejo de la artritis idiopática juvenil. La cantidad de pacientes que se diagnostica y trata en el servicio son suficientes para la realización del estudio.

## **CONSIDERACIONES ETICAS**

El estudio no transgrede el principio de respeto a las personas, de beneficencia y justicia que rigen la investigación clínica.

Por otra parte la investigación se apegará a la ley general de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud (Título quinto) y a las normas dictadas por el Instituto Mexicano del Seguro Social para este mismo fin.

Los resultados de este estudio no influirán en el tratamiento de los participantes, no obstante, servirán como base de otros estudios o modalidades de tratamiento. Ayudaran a elegir la mejor vía de administración y a realizar un cambio entre estas para lograr un mejor control de la enfermedad y así disminuir el número de pacientes que ingresan a terapia biológica por falta de respuesta a metotrexate.

## RESULTADOS

De los pacientes seleccionados de la Consulta externa, obtuvimos una muestra de 17 pacientes. De la población total con diagnóstico establecido de AIJ uno solo con la variedad sistémica y el resto (16) con comportamiento poliarticular y oligoarticular, seis fueron hombres (35%) y 11 mujeres (65%) (gráfica 1), en relación a los antecedentes heredofamiliares de enfermedad reumatológica 35% fueron positivos, la edad media del grupo estudiado es de 12 años con una moda de 15, la edad media del grupo de administración por VO fue de 11.6 años y del grupo de administración IM 13.6 años. En cuanto al subtipo de AIJ correspondió a la variedad sistémica un paciente (6%), oligoarticular 1 paciente(6%), poliarticular FR negativo 7 pacientes (41%), polioarticular FR positivo 3 (17%) y entesitis relacionada con artritis en 5 pacientes (30%) (gráfica 2). En cuanto al uso de otros medicamentos diferentes a metotrexato se encontró que se utilizó AINE del tipo de indometacina en cuatro pacientes (23%), anti-TNF en 9 pacientes (53%), ácido fólico en el 100% de los pacientes, ciclosporina A en 1 paciente y prednisona en 2 pacientes. Los efectos adversos asociados al uso de metotrexato sin tomar en cuenta la vía de administración se reportaron de la siguiente manera: náusea en 52%, vómito en 12%, cefalea 12%, fatiga en 23%, dolor abdominal 12%, dispepsia en 29%, sin reportarse diarrea en ningún paciente. La vía de administración fue oral en 12 pacientes (70%) e intramuscular en 5 (30%).

En cuanto a parámetros de laboratorio el nivel de AST promedio fue de 23 U/L, ALT 20.9 U/L, DHL 392U/L, PCR 6.13 mg/L, VSG 13 mm/hr todas dentro de parámetros normales excepto la PCR que se encontró elevada en su valor en la paciente con AIJ sistémica con un valor inicial de 120 mg/L. Al revisar los cuestionarios para medir las actividades de la vida diaria o el CHAQ la media fue de 0.37, en las escalas de medición (VAS) por el médico fue de 7 mm, por el padre de 8 mm, al revisar la actividad articular encontramos una media 2 articulaciones inflamadas y 2 articulaciones limitadas.

La dosis media de metotrexate fue de 10.9 mg/m<sup>2</sup>/ semana para el grupo en general; para el grupo de administración VO la media fue de 10.3mg/m<sup>2</sup>/semana y por vía IM de 11.9 mg/m<sup>2</sup>/semana. Los niveles séricos de MTX fueron de 0.49mol/L la media para ambos grupos, 0.425 mol/L para el grupo de VO y de 0.62 mol/L para el grupo de aplicación IM (graficas 3 y 4).

Considerando las variables de confusión como son el uso de prednisona, agentes anti-TNF, CsA, indometacina, por la posible modificación de la respuesta terapéutica se analizó la diferencia de medianas de las variables dependientes mediante la prueba U de Mann-Whitney con un nivel de significancia ( $p < 0.05$ ). Esta prueba nos sirvió para medir dos muestras independientes, además de que no todas las variables lograron distribución normal y que nuestra muestra fue menos de  $n=30$ , (no se pueden usar otras pruebas como la t de student). En este caso se encontró significancia estadística en la VAS por el médico y uso de prednisona, con una  $p=0.026$ , entre los niveles séricos de metotrexato y la cefalea con una  $p= 0.036$  (grafica 5)

En cuanto a las variables farmacológicas analizamos la relación entre la dosis de MTX y el nivel sérico mediante regresión lineal logrando significancia estadística con una  $p=0.045$ , observándose un incremento directamente proporcional del nivel de metotrexato respecto a la dosis del medicamento (grafica 6). Respecto al nivel sérico de MTX y la vía de administración, mediante la prueba de U de Mann-Whitney se observó diferencia de medianas significativa ( $p=0.049$ ) determinándose que el grupo con administración IM tuvo mayores niveles séricos del medicamento. (grafica 7)

La rigidez matutina refleja el grado de actividad de la enfermedad, en este caso se tomó como menor o mayor a 30 minutos logrando significancia estadística con relación a los niveles séricos de MTX ( $p=0.008$ ), reflejando la modificación de la dosis por el médico ante la actividad articular de la enfermedad, al realizar prueba de U de Mann-Whitney tratando de relacionar la dosis de MTX con la rigidez matutina no se observó significancia estadística ( $p=0.231$ ); sin embargo la media de dosis en el grupo con rigidez mayor a 30 minutos fue de 12.8 mg y para el grupo con rigidez menor de 30 minutos de 10 mg (grafica 8 y 9)

#### **La correlación entre las variables de actividad se muestra en el siguiente cuadro**

Correlación	Pearson	P
CHAQ vs VAS Medico	0.537	0.026
CHAQ vs VAS padre	0.742	0.001
CHAQ vs articulaciones inflamadas	0.487	0.048
CHAQ vs articulaciones limitadas	0.571	0.017
VAS medico vs articulaciones inflamadas	0.993	0.000
VAS padre vs articulaciones inflamadas	0.415	0.098
VAS medico vs articulaciones limitadas	0.967	0.000
VAS padre vs articulaciones limitadas	0.484	0.049
PCR vs VSG	0.597	0.011
PCR vs VAS medico	0.541	0.025
PCR vs articulaciones limitadas	0.571	0.017
PCR vs articulaciones inflamadas	0.540	0.025
PCR vs niveles séricos de MTX	0.783	0.000

Al realizar la grafica de dispersión para variables cuantitativas no parece haber correlación, sin embargo observamos 2 grupos diferentes, A) a menor valor de CHAQ el nivel sérico de MTX es mayor y B) el CHAQ es de 0 a pesar del nivel de MTX como se observa en el grafico 10

Al realizar un análisis discriminativo dada la agrupación natural de los datos con análisis de regresión lineal, la significancia estadística fue de  $p=0.038$  (grafica 11) para el grupo

A, sin embargo ninguna de las variables medidas en el estudio nos permitieron discriminar las diferencias entre los grupos comentados.

Al realizar una diferencia de medianas con la dosis de MTX y la cuenta articular con menos de 2 o más de 2 articulaciones inflamadas se observó significancia estadística ( $p=0.028$ ) (gráfica 12)

En cuanto a la dosis de MTX y las articulaciones limitadas agrupándolas en menos de 2 y más de 2 se observa significancia con una  $p=0.015$  en la diferencia de medianas (gráfica 13)

## DISCUSIÓN

La artritis idiopática juvenil es la causa más común de artritis crónica en la infancia y la enfermedad reumática más frecuente. El tratamiento de primera elección es el metotrexato en el presente estudio analizamos los niveles séricos comparándolos con la dosis, vía de administración, variables de actividad, cronicidad y efectos adversos.

Al analizar la edad de los pacientes no se encontró diferencia significativa entre los grupos, en cuanto a los subtipos de la enfermedad encontramos lo mismo con lo reportado en la literatura para población latinoamericana, la variedad poliarticular es la más frecuente y la oligoarticular rara (4).

Al momento del estudio la mayoría de los pacientes se manejaban con AINE (23%), anti-TNF (52%), ácido fólico (100%), ciclosporina A (6%) y prednisona (12%) tratamientos que sabemos modifican la evolución de la enfermedad, su uso en esta entidad es con terapia combinada desde el momento del diagnóstico y cuando encontramos evolución severa y falta de respuesta al metotrexato. En este rubro sin embargo solo se observó significancia estadística con el uso de prednisona y la valoración realizada por el médico, con el resto de los medicamentos no observamos significancia. Sin embargo creemos conveniente continuar este estudio en este tipo de población y que solamente utilicen metotrexato y poder valorar la utilidad de la terapia combinada inicial.

En cuanto a los efectos adversos que encontramos el más frecuente fue la náusea (53%), y sobre todo en el grupo de administración VO (60%) comparado con la administración IM (40%), sin embargo este efecto no ameritó el retiro de la terapia combinada en ningún paciente. Esta observación apoya el cambio de vía de administración a intramuscular cuando existe intolerancia a la administración oral. La elevación de las enzimas hepáticas es un dato conocido de la hepatotoxicidad y se manifiesta por elevación de aminotransferasas hasta en un 20% de los pacientes al inicio de la terapia, en nuestro estudio encontramos niveles normales de enzimas hepáticas en todos los pacientes. Los niveles séricos de MTX estuvieron más elevados en aquellos pacientes que reportaron cefalea.

La concentración plasmática máxima de MTX se logra de 2 a 6 horas posterior a su administración con valores reportados de 0.3 a 1.6 mol/L lo que concuerda con nuestro grupo de administración VO en el que el valor reportado es 0.425 mol/L y el de aplicación IM de 0.620 mol/L a las 3 hrs de administrado el medicamento.

Otros estudios farmacológicos de MTX en la literatura han mostrado correlación del área bajo la curva en relación a la rigidez matutina, en estos se encontró menos rigidez matutina en los que el área bajo la curva era mayor. En nuestro estudio encontramos que la rigidez matutina mayor a 30 minutos se correlacionó con niveles séricos de metotrexato más elevados ( $p=0.008$ ), esto quizás refleja la modificación de la dosis por el médico ante la actividad articular de la enfermedad. Al realizar prueba de U de Mann-Whitney tratando de relacionar la dosis de MTX con la rigidez matutina no se observó significancia estadística ( $p=0.231$ ); sin embargo la media de dosis en el grupo con

rigidez mayor a 30 minutos fue de 12.8 mg y para el grupo con rigidez menor de 30 minutos de 10mg.

En otros estudios no se ha encontrado correlación entre otros parámetros de actividad como la cuenta de articulaciones inflamadas y dolorosas, VSG y VAS; pero si encontramos en nuestro estudio correlación entre la rigidez matutina y el valor de PCR con un índice de correlación de Pearson de 0.679 ( $p=0.003$ ). En cuanto al valor de PCR correlacionó con el de VSG ( $r$  de Pearson de 0.597  $p=0.011$ ). En otras variables de actividad como son el CHAQ, VAS por el padre y el médico, articulaciones limitadas, inflamadas y dolorosas se encontró correlación con el nivel de PCR, lo que nos ayuda a concluir que el valor de PCR es un dato confiable de actividad más que la VSG ya que esta no se correlacionó con otros parámetros de actividad.

En el estudio realizado en 38 pacientes con AR tratados con MTX parenteral en Reino Unido en pacientes con intolerancia o mala respuesta a MTX oral, se determinó DAS 28 antes y después de 3 meses de haber recibido MTX parenteral a dosis de 7.5 a 25 mg semanales con una media de duración del tratamiento de 1 año y mejoría significativa del DAS 28, había 16 pacientes seleccionados al inicio del estudio para recibir terapia anti-TNF y al final de este ya no eran candidatos, e incluso 5 entraron en remisión (9). En nuestro estudio se encontró que en el grupo con MTX IM solo 20% utilizaban terapia biológica y en el grupo de administración oral 66% utilizaban terapia anti-TNF, lo que correlaciona con este estudio (Grafica 14).

Un estudio sobre biodisponibilidad de MTX comparando VO y SC utilizando dosis mayores de 25 mg /semanales mostró que el área bajo la curva fue más alta en pacientes con aplicación SC ( $p=0.001$ ) (12). En otro estudio realizado por Hamilton comparando la biodisponibilidad de MTX VO vs IM en 21 pacientes con AR mostro que el área bajo la curva se encontraba disminuida en pacientes que lo recibían VO comparados con los que la recibían IM ( $p=0.027$ ) (18). En nuestro estudio se encontró una correlación entre el nivel sérico de MTX y la vía de administración con una  $p=0.049$  en una muestra de suero a las 3 hrs de aplicado el medicamento lo que concuerda con este hallazgo, siendo el valor promedio para el MTX aplicado por vía parenteral de 0.62 mol/L y para la VO de 0.425 mol/L.

En nuestro estudio no pudimos comparar la eficacia del MTX por la medición transversal, para poder evaluar la eficacia es necesario un estudio prospectivo en el cual se cuente con varias mediciones de la actividad y los niveles séricos del medicamento utilizando pacientes aleatorizados.

## CONCLUSIONES

- **En pacientes con AIJ los niveles séricos de metotrexato tomados a las 3 hrs de administrado el medicamento fueron más altos cuando se aplica por vía parenteral que en los que se administró por vía oral.**
- **A mayor dosis de MTX mayores niveles séricos a las 3 hrs de administrado el medicamento.**
- **En los pacientes que usamos la vía IM, el uso de terapia anti-TNF es menor.**
- **La toxicidad gastrointestinal es menor en los pacientes en los que se utiliza MTX- IM comparado con la administración vía oral.**
- **La cefalea correlacionó más en los pacientes que tienen niveles séricos más elevados de MTX**

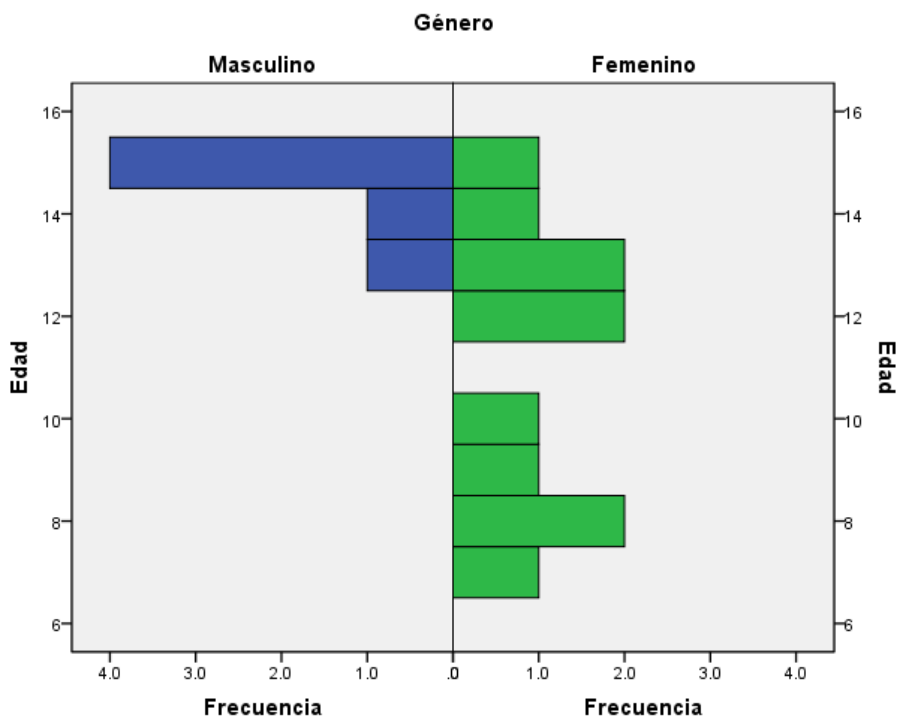
La muestra en nuestro estudio fue pequeña por lo que es necesario una población mayor para corroborar estos hallazgos, también sería interesante realizar un estudio en el que se tomen niveles séricos de MTX en varias ocasiones para ver si estos niveles son constantes. Así mismo en pacientes vírgenes a MTX midiendo actividad al inicio del medicamento y a los 3 meses para observar eficacia y si esta se relaciona con la dosis y niveles séricos.

## BIBLIOGRAFIA

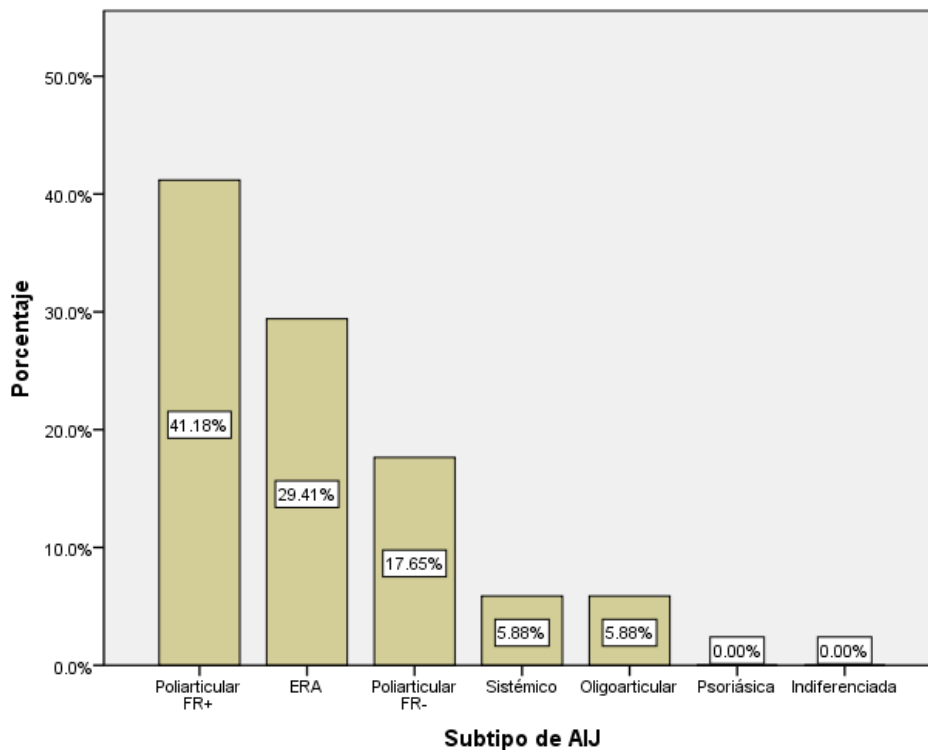
1. Jennifer E. Weiss, Norman T. Ilowite. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Rheum Dis Clin N Am* 2007;33:441-470
2. John H Klippel. *Primer on the Rheumatic Diseases*. 13a ed. Arthritis Foundation.
3. Ciaran M. Duffy. Nomenclature and Classification in Chronic Childhood Arthritis Time for a Change?. *Arthritis & Rheumatism* 2005; 52(2):382–385
4. Zoilo Morel Ayala. Artritis Idiopática Juvenil. *Pediatr. (Asunción)*, Vol. 36; Nº 3; 2009;36(3):108-114
5. Graciela Espada. Juvenile idiopathic arthritis. Part 1: Diagnosis, pathogenesis and clinical manifestations. *Arch Argent Pediatr.* 2009;107(5):441-448
6. Josef S Smolen, Daniel Aletaha, Johannes W J Bijlsma, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010;69: 631-637
7. Jirví Grim, Jaroslav Chládek. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Methotrexate in Non-Neoplastic Diseases. *Clin Pharmacokinet.* 2003; 42 (2): 139-154
8. Van Roon EN, van de Laar MA. Methotrexate bioavailability. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(Suppl 61):S27-32.
9. Bharadwaj, s. Agrawal, m. Aatley, a. Hammond. Use of parenteral methotrexate significantly reduces the need for biological therapy. *Rheumatology.* 2008;47:222–234
10. K Visser, D van der Heijde. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1094–1099.
11. J. Braun, P. Kastner, P. Flaxenberg. Comparison of the Clinical Efficacy and Safety of Subcutaneous Versus Oral Administration of Methotrexate in Patients With Active Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism.* 2008;58(1): 73–81
12. Monique Hoekstra, Cees Haagsma, Cees Neef. Bioavailability of Higher Dose Methotrexate Comparing Oral and Subcutaneous Administration in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:645-8
13. Y. Chowders. Bioavailability of oral vs. subcutaneous low-dose methotrexate in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 18: 57–63.
14. A. Manik, F.Kumar, H. Talukder. The Efficacy of Subcutaneous Versus Oral Methotrexate in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Bangladesh J Child Health* 2009; 33 (1) : 22-26
15. Lisa K. Stamp. Determinants of Red Blood Cell Methotrexate Polyglutamate Concentrations in Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Long-Term Methotrexate Treatment. *Arthritis & Rheumatism.* 2009;60(8):2248–2256
16. Nicolino Ruperto. A Randomized Trial of Parenteral Methotrexate Comparing an Intermediate Dose With a Higher Dose in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis Who Failed to Respond to Standard Doses of Methotrexate. *Arthritis & Rheumatism.* 2004;50(7):2191–2201
17. J Wegrzyn, P Adeleine, P Miossec. Better efficacy of methotrexate given by intramuscular injection than orally in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1232-1234
18. R. A. Hamilton. Why intramuscular methotrexate may be more efficacious than oral dosing in patients with rheumatoid arthritis. *British Journal of Rheumatology* 1997;36:86-90



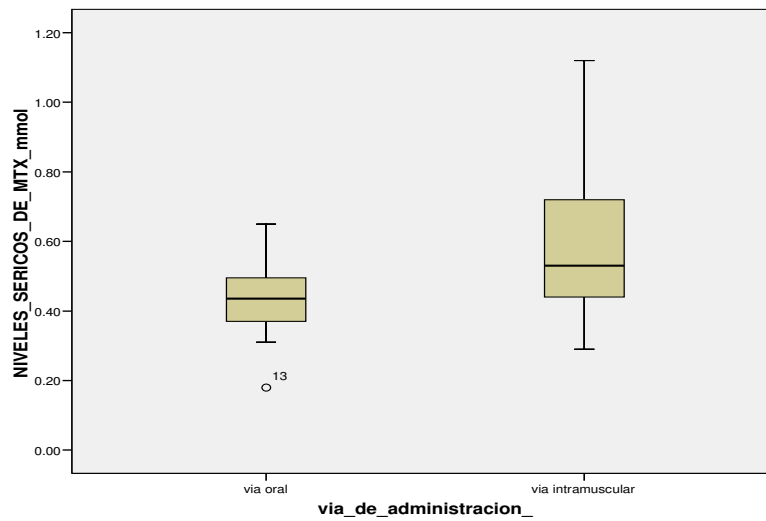
**GRAFICA 1**



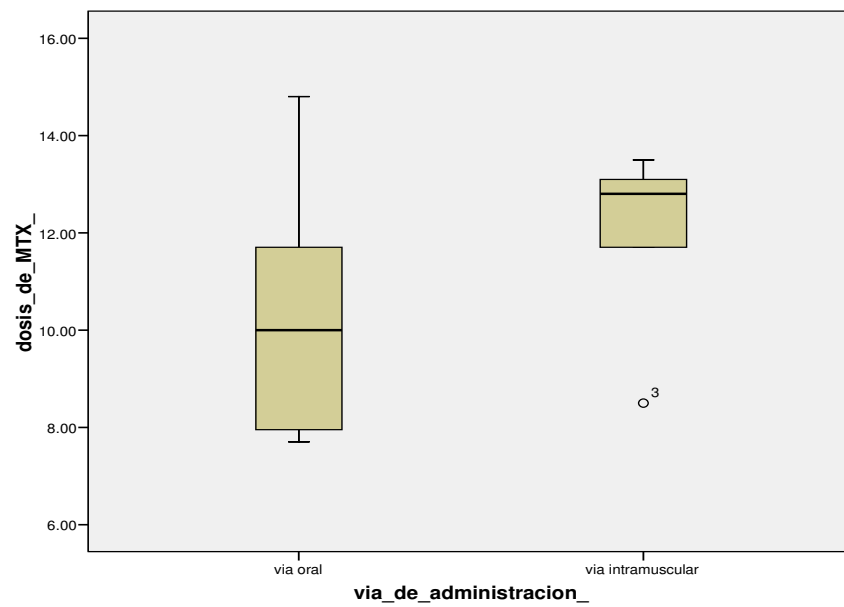
**GRAFICA 2**



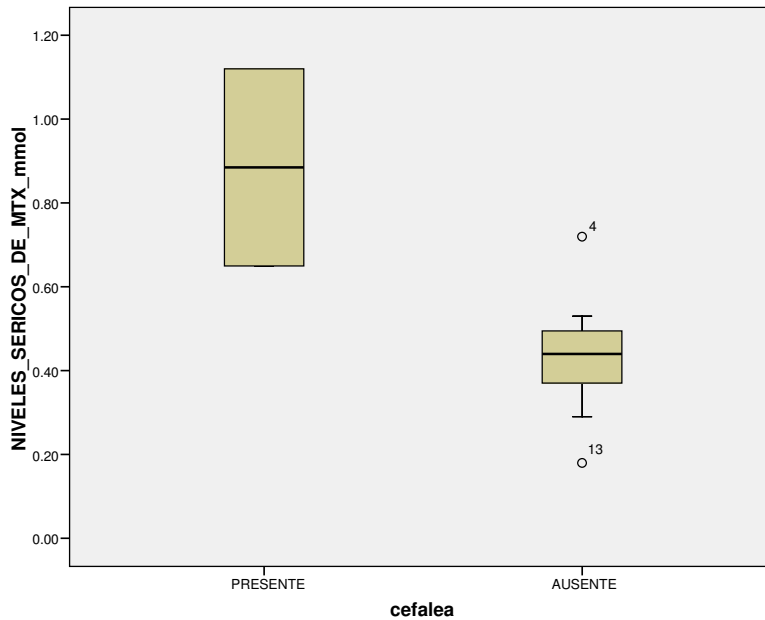
GRAFICA 3



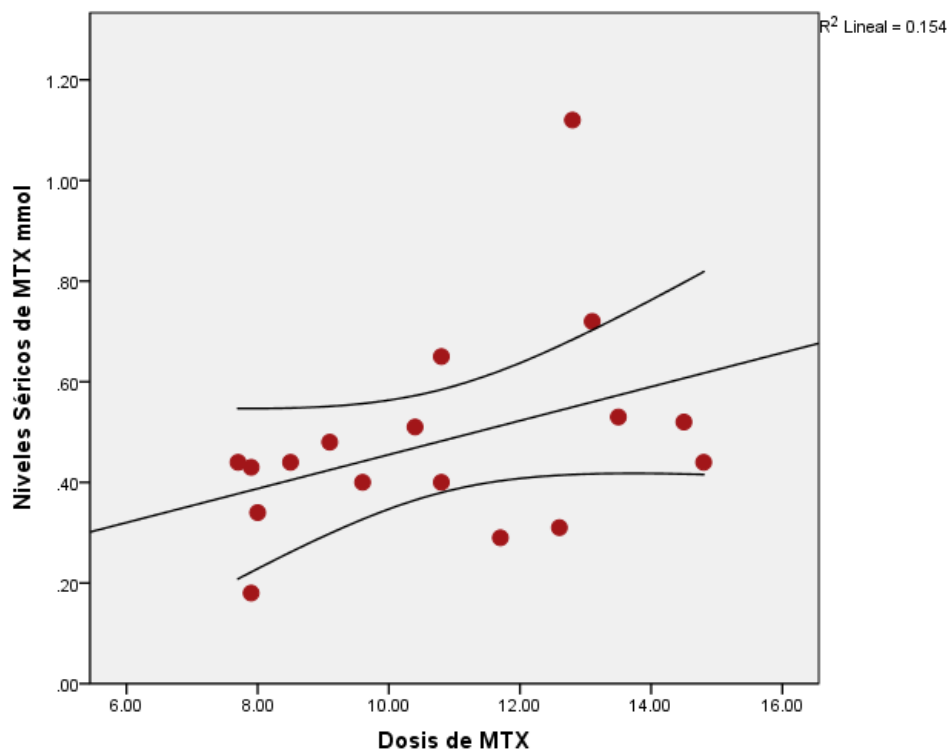
GRAFICA 4



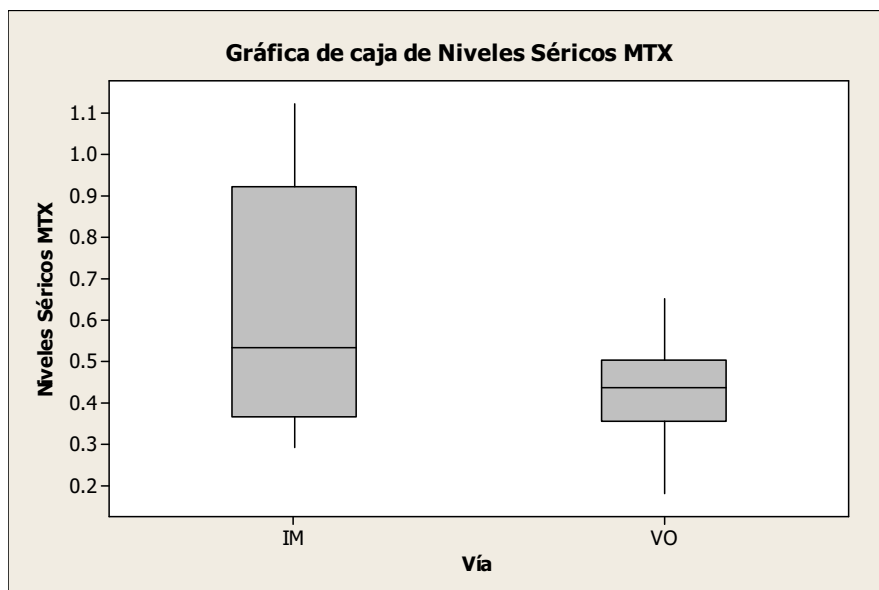
GRAFICA 5



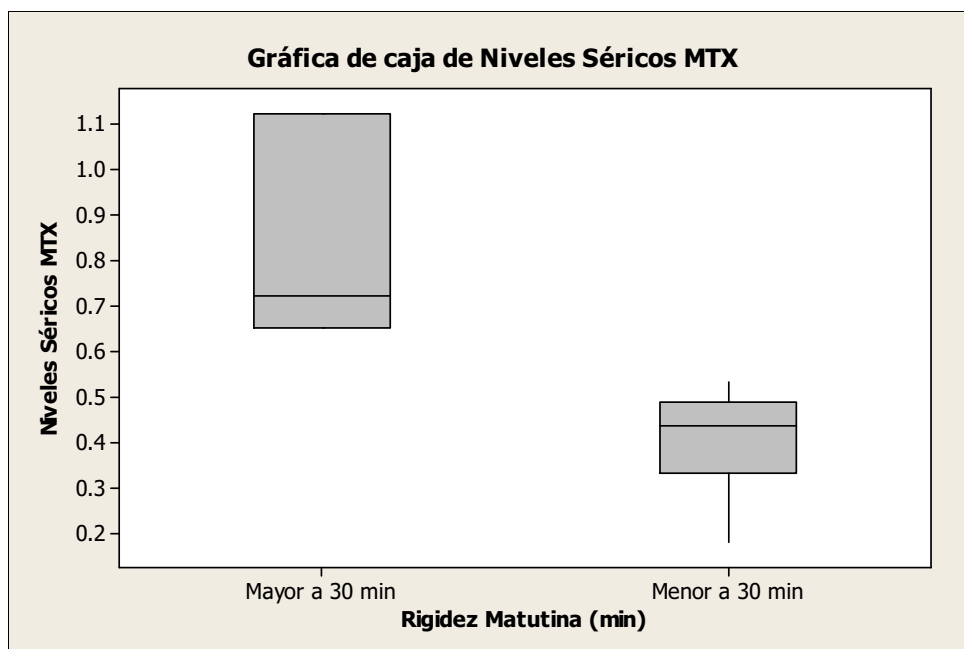
GRAFICA 6



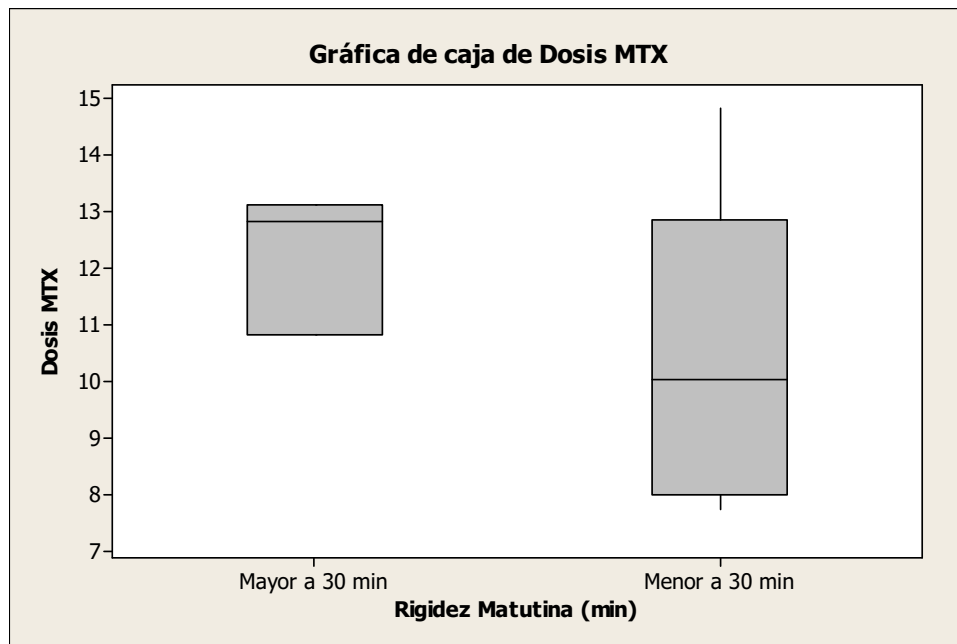
GRAFICA 7



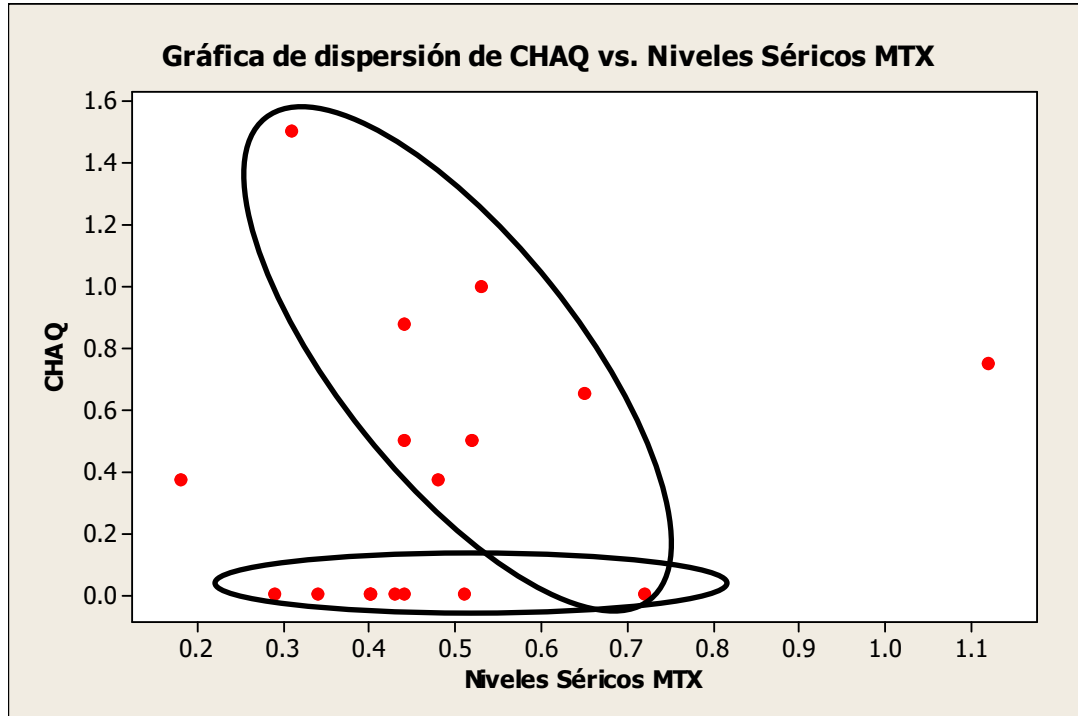
GRAFICA 8



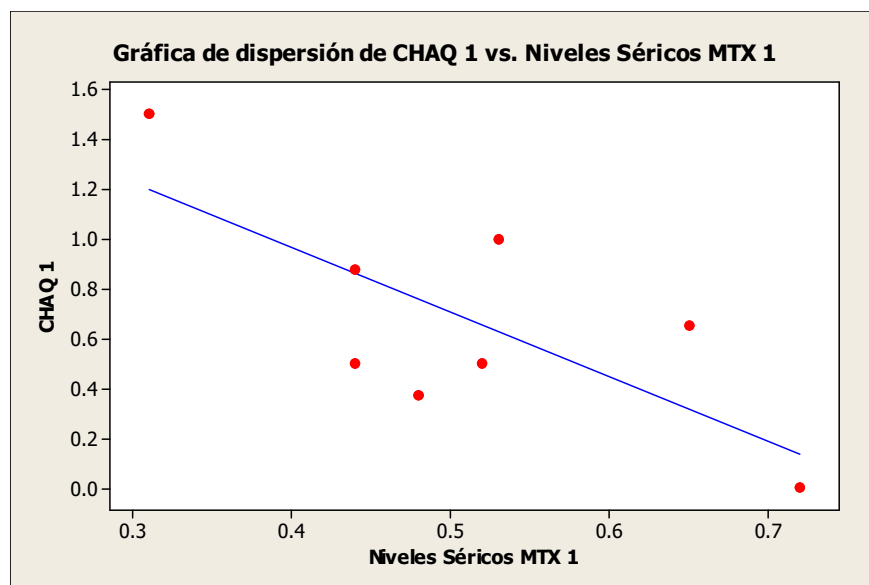
GRAFICA 9



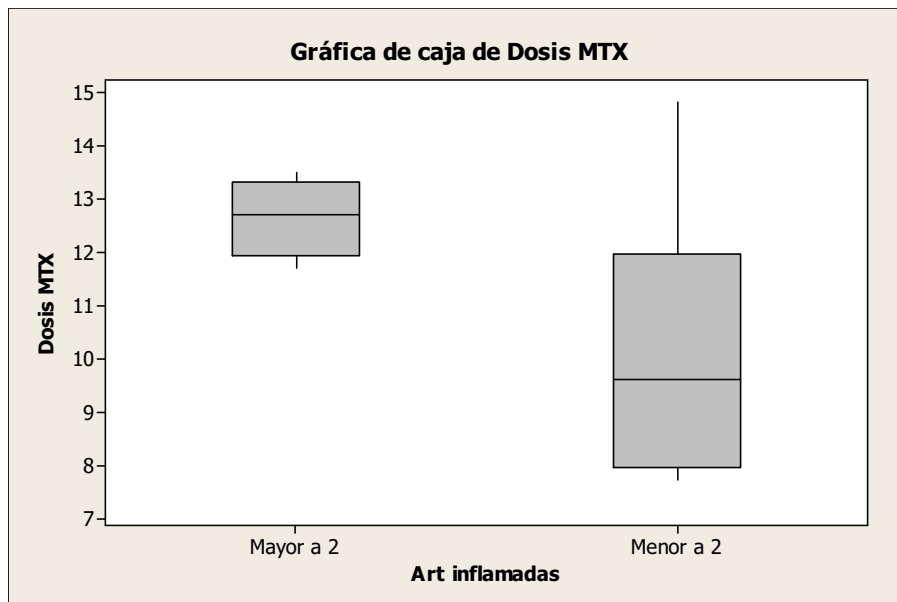
GRAFICA 10



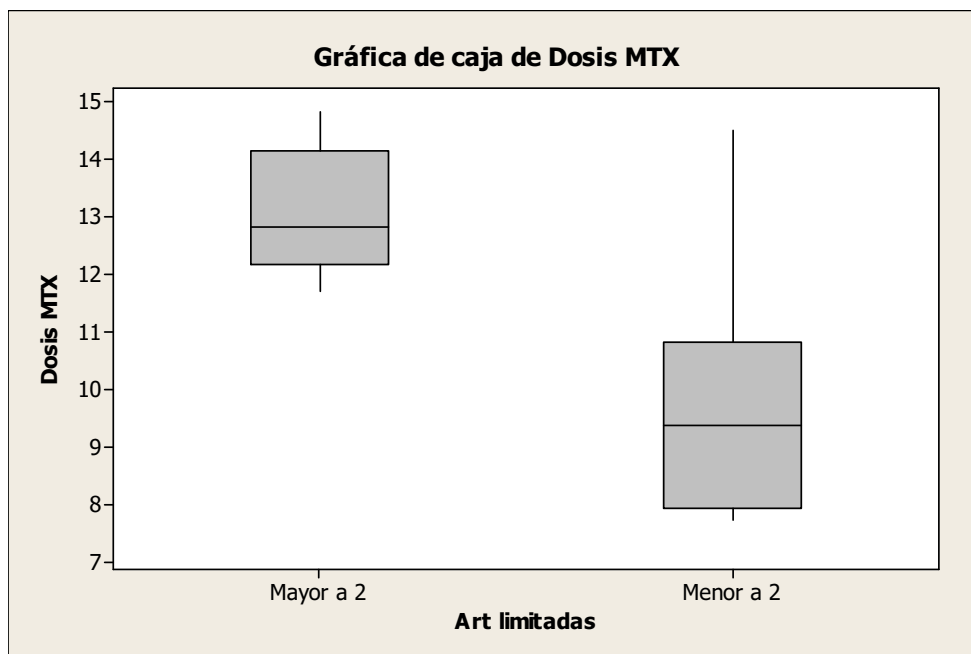
GRAFICA 11



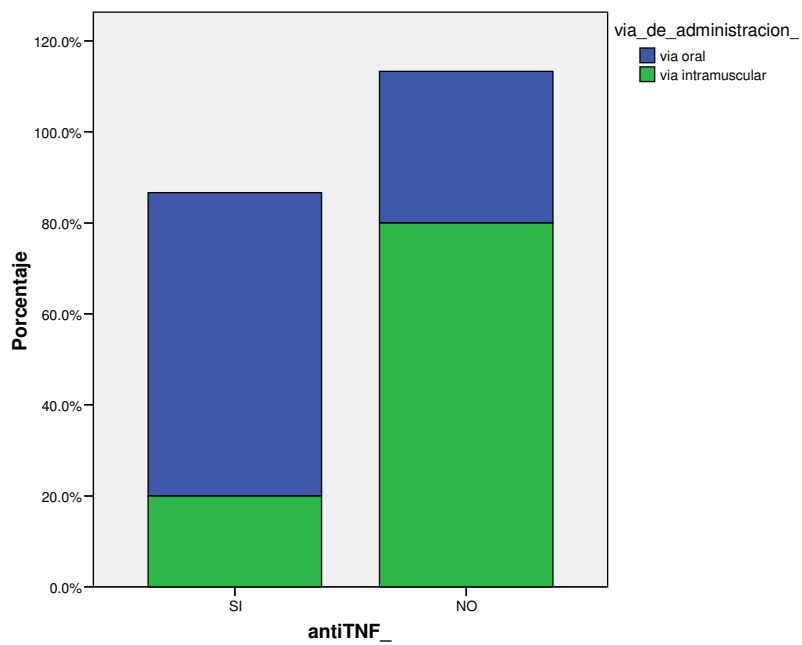
GRAFICA 12



GRAFICA 13



GRAFICA 14



## ANEXO 1

## Hoja de recolección de datos

Nombre. \_\_\_\_\_ Edad \_\_\_\_\_

Fecha de diagnostico \_\_\_\_\_ Edad al diagnostico \_\_\_\_\_

Antecedentes heredofamiliares \_\_\_\_\_

## Subtipo de AIJ

Sistémico \_\_\_\_\_ Oligoarticular \_\_\_\_\_ Poliarticular FR negativo \_\_\_\_\_

Poliarticular FR positivo \_\_\_\_\_ Artritis Psoriasica \_\_\_\_\_

ERA \_\_\_\_\_ Artritis Indiferenciada \_\_\_\_\_

AST \_\_\_\_\_ ALT \_\_\_\_\_ DHL \_\_\_\_\_ GGT \_\_\_\_\_

PCR \_\_\_\_\_ VSG \_\_\_\_\_ Duración de la rigidez matutina \_\_\_\_\_

Otros medicamentos y dosis que esté recibiendo actualmente

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Efectos adversos Nausea \_\_\_\_\_ Vómito \_\_\_\_\_ Cefalea \_\_\_\_\_ Fatiga \_\_\_\_\_

Alteraciones hematológicas \_\_\_\_\_ Infecciones \_\_\_\_\_ Dolor abdominal \_\_\_\_\_

Dispepsia \_\_\_\_\_ Diarrea \_\_\_\_\_ OTRAS \_\_\_\_\_

## CHAQ

VAS por el médico

VAS por el padre

Cuenta total de articulaciones inflamadas \_\_\_\_\_

Cuenta total de Articulaciones limitadas \_\_\_\_\_

METOTREXATE DOSIS \_\_\_\_\_ Vía de administración \_\_\_\_\_



## Anexo 2

### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Lugar: México D.F. CMN La Raza, UMAE HG, Servicio de Reumatología Pediátrica. Fecha: \_\_\_\_\_

Por medio de la presente, autorizo que mi hijo (a) \_\_\_\_\_

Participe en el protocolo de investigación titulado: **NIVELES SERICOS DE METOTREXATO EN BASE A DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION Y SU RELACION CON LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES CON ARTRITIS IDIOPATICA JUVENIL EN EL SERVICIO DE REUMATOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA**, registrado ante el comité 3502 con el número: \_\_\_\_\_

El objetivo del estudio es conocer los niveles séricos de metotrexato en pacientes con artritis idiopática juvenil de acuerdo a la dosis y vía de administración.

Se me ha explicado que la participación de mi hijo consiste en utilizar una pequeña cantidad de muestra de sangre venosa.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes y molestias derivados de la participación de mi hijo(a) en el estudio, que son los siguientes: Dolor, moretes, infecciones en sitios de punción, laceración de vena. En este momento, mi hijo no tendrá ningún beneficio de los resultados del estudio

El investigador responsable se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para el tratamiento de mi hijo(a), así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevaran a cabo, los riesgos, benéficos o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con el tratamiento de mi hijo(a).

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Instituto.

El investigador responsable me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con la privacidad de mi hijo(a) serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a la permanencia de mi representado(a) en el mismo.

---

Nombre y firma de ambos padres o tutores.

---

Nombre, Firma y Matricula de Investigador Responsable

Testigos:

---

Nombre y Firma

---

Nombre y Firma

**ANEXO 3**

	SENSIBLE	DOLOR	LIMITACION	DERRAME	ARTICULACION	SENSIBLE	DOLOR	LIMITACION	DERRAME	
					Temporomandibular					
					Esternoclavicular					
					Acromioclavicular					
					Escápula					
					Codo					
					Carpo					
					MCF I					
					MCF II					
					MCF III					
					MCF IV					
D					MCF V					I
					IFP I					
E					IFP II					Z
					IFP III					
R					IFP IV					Q
					IFP V					
E					IFD I					U
					IFD II					
C					IFD III					I
					IFD IV					
H					IFD V					E
					Cadera					
A					Rodilla					R
					Tobillo.					D
					Itertarsal					A
					Subtalar					
					MTF I					
					MTF II					
					MTF III					
					MTF IV					
					MTF V					
					Dedo del pie I					
					Dedo del pie II					
					Dedo del pie III					
					Dedo del pie IV					
					Dedo del pie V					
					Columna cervical					
					Columna torácica					
					Columna lumbar					
					Sacniliaca.					

TOTAL DE ARTICULACIONES CON LIMITACIÓN A LA MOVILIDAD \_\_\_\_\_  
 TOTAL DE ARTICULACIONES SENSIBLES: \_\_\_\_\_  
 TOTAL DE ARTICULACIONES INFLAMADAS: \_\_\_\_\_

**ANEXO 4**

Paciente: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_/\_\_/\_\_

**CUESTIONARIO PARA LA EVALUACION DEL ESTADO DE SALUD EN LA INFANCIA**

Estamos interesados en saber como afecta la enfermedad del niño en su capacidad para la función en la vida diaria. En las siguientes preguntas, escoja la respuesta que describa mejor las actividades de su niño (promedio diario) **DURANTE LA ULTIMA SEMANA**. Para contestar solo tome en cuenta las dificultades que sean debidas a la enfermedad. Si por su edad el niño no realiza ciertas actividades, marque "no aplicable". Por favor añada todos los comentarios que desee al final.

	Sin <b>NINGUNA</b> dificultad	Con <b>POCA</b> dificultad	Con <b>MUCHA</b> dificultad	<b>INCAPAZ</b> De realizar	<b>NO</b> <b>APLICABLE</b>
--	-------------------------------------	----------------------------------	-----------------------------------	-------------------------------	-------------------------------

**VESTIRSE Y ASEARSE**

¿Es su niño capaz de...?

- Vestirse incluso amarrar agujetas y abrochar Botones
- Lavarse el pelo
- Quitarse los calcetines
- Cortarse las uñas


**LEVANTARSE**

¿Es su niño capaz de...?

- Levantarse de una silla baja o del piso
- Acostarse o levantarse de una cama o cuna


**COMER**

¿Es su niño capaz de...?

- Cortar un trozo de carne
- Llevarse una taza o vaso a la boca
- Abrir una caja de cereal nueva


**CAMINAR**

¿Es su niño capaz de...?

- Caminar en una superficie plana
- Subir cinco escalones


Por favor marque cualquier ayuda o recurso que generalmente use su hija para cualquiera de las siguientes actividades:

- |                   |                      |   |                      |
|-------------------|----------------------|---|----------------------|
| - Bastón          | <input type="text"/> | - Aditamentos para vestirse (ganchos para jalar cierre, calzador de zapatos, etc) | <input type="text"/> |
| - Andadera        | <input type="text"/> | - Adaptadores de lápices o utensilios especiales                                  | <input type="text"/> |
| - Muletas         | <input type="text"/> | - Silla adaptada  | <input type="text"/> |
| - Silla de ruedas | <input type="text"/> | - Otros (especificar): _____  | <input type="text"/> |

Por favor marque cualquier categoría para la cual en general su niño necesite ayuda de otras personas debido a su enfermedad.

- |                              |                      |           |                      |
|------------------------------|----------------------|-----------|----------------------|
| - Vestido y arreglo personal | <input type="text"/> | - Comer   | <input type="text"/> |
| - Levantarse                 | <input type="text"/> | - Caminar | <input type="text"/> |

Actividad	Sin <b>NINGUNA</b> dificultad	Con <b>POCA</b> dificultad	Con <b>MUCHA</b> dificultad	<b>INCAPAZ</b> De realizar	<b>NO</b> <b>APLICABLE</b>
-----------	-------------------------------------	----------------------------------	-----------------------------------	-------------------------------	-------------------------------

**HIGIENE PERSONAL**

¿Es su niño capaz de...?

- Bañarse y secarse todo el cuerpo
- Tomar un baño de tina o regadera
- Sentarse y levantarse del excusado o bacinica
- Lavarse los dientes
- Peinarse o cepillarse el cabello


**DESTREZA**

¿Es su niño capaz de...?

- Alcanzar y levantar un objeto pesado, como la mochila sobre su cabeza
- Agacharse para alcanzar una prenda del piso
- Ponerse un sueter cerrado
- Mover el cuello sobre el hombro para ver atrás


**PRENSION**

¿Es su niño capaz de...?

- Escribir o garabatear con una pluma o un lápiz
- Abrir las puertas de un automóvil
- Destapar frascos que han sido previamente abiertos
- Abrir o cerrar las llaves del agua
- Abrir o cerrar una puerta moviendo la perilla


**ACTIVIDADES**

¿Es su niño capaz de...?

- Hacer mandados o compras
- Subir y bajar de un camión o microbús
- Manejar bicicleta o triciclo
- Hacer quehaceres del hogar
- Correr y jugar

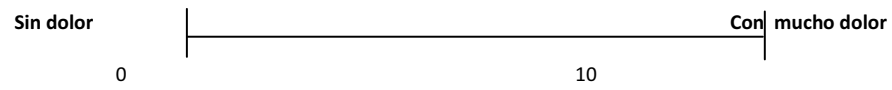

Por favor marque cualquier ayuda o recurso que generalmente use su hijo para cualquiera de las siguientes actividades:

- Levantarse del excusado		- Barra en la bañera	
- Sentarse en la bañera		- Utensilios para alcanzar objetos	
- Abridor de tarros		- Utensilios en el baño	

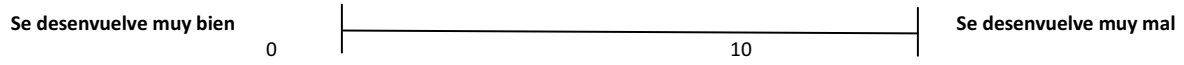
Por favor marque cualquier categoría para la cual en general su hijo necesite de ayuda de otras personas debido a su enfermedad.

- Higiene		- Pensar o abrir cosas	
- Alcanzar objetos		- Mandados y quehaceres	

¿Cuánto dolor piensa usted que su hijo ha tenido a causa de su enfermedad **DURANTE LA SEMANA PASADA?**  
Marque con una (X) sobre la línea de abajo.



Valore como se desenvuelve en su vida diaria.  
Marque con una (X) sobre la línea de abajo.



1997 Original version Singh G y cols.

1997 Cross-cultural adapted version Goycochea-Roblal for PRINTO