

UNIVERSIDAD PRIVADA DE TACNA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



**“EFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO CON METROTEXATO EN
PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON ARTRITIS REUMATOIDE
EN EL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRION
DE LA CIUDAD DE TACNA 2008-2012”**

**TESIS PARA OPTAR EL TITULO PROFESIONAL DE
MEDICO CIRUJANO**

Presentada por:

Bach. PABLO JOE TURPO PONCE

TACNA- PERU

2013

“EFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO CON METOTREXATO EN PACIENTES
DIAGNOSTICADOS CON ARTRITIS REUMATOIDE EN EL HOSPITAL III
DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE LA CIUDAD DE TACNA 2008-2012”





DEDICATORIA

A Dios

Por haberme dado la fuerza y la paciencia de continuar adelante a
pesar de todas las dificultades y las dudas

A mis familiares

Por el apoyo constante durante mi carrera universitaria

A mi hermana

Denisa a quien estimo demasiado; la única persona que logra
entenderme aun cuando eso sea un poco pesado

A mis amigos

Por el apoyo brindado y las palabras de ánimo. En especial a Cindy y
Patricia, amigas incondicionales, a quienes nunca olvidaré.

Finalmente a los maestros, aquellos que marcaron cada etapa de
nuestro camino universitario, y que me ayudaron en asesorías y
dudas presentadas en la elaboración de la tesis

AGRADECIMIENTOS

Definitivamente este trabajo no se habría podido realizar sin la colaboración de muchas personas que me brindaron su ayuda; siempre resultará difícil agradecer a todos aquellos que de una u otra manera me han acompañado en el desarrollo de esta investigación, porque nunca alcanza el tiempo, el papel o la memoria para mencionar o dar con justicia todos los créditos y méritos a quienes se lo merecen.

Partiendo de esta necesidad y diciendo de antemano MUCHAS GRACIAS, primeramente deseo agradecer especialmente a Dios por ser fuente de motivación en los momentos de angustia y después de varios esfuerzos, dedicación, aciertos y reveses que caracterizaron el desarrollo de mi formación profesional y que con su luz divina me guio para no desmayar por este camino que hoy veo realizado.

A mis profesores por el apoyo en la elaboración del presente trabajo, por lo impartido durante toda mi carrera universitaria en donde me enseñaron con su ejemplo y paciencia el arte que es la medicina y la responsabilidad que conlleva.

A mis familiares y amigos, no sólo por el apoyo brindado durante la realización del presente trabajo, también por estar presentes en cada paso en mi vida universitaria.

A todos y a cada uno un reiterado MUCHAS GRACIAS

RESUMEN

Objetivos: Determinar los efectos adversos del metotrexato presentado por los pacientes diagnosticados con artritis reumatoide del Hospital III Daniel Alcides Carrión de la Ciudad de Tacna entre el periodo 2008-2012. **Diseño:** Estudio de tipo observacional, retrospectivo y de corte transversal. **Resultados:** Se trabajó con una muestra final de 86 individuos que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. Los efectos adversos se presentaron en un 37.2% (n = 32) del grupo de estudio; los efectos gastrointestinales: 25.6% (n = 22) con dispepsia, 4.7% (n = 4) con intolerancia al medicamento y 1.2% (n = 1) con anorexia. Las alteraciones en las transaminasas se presentaron en el 5.8% (n = 5) de los pacientes. Un 7% (n = 6) presentaron anemia. No se reportaron otros probables efectos adversos descritos en la literatura internacional. **Conclusiones:** De los efectos adversos, presentados por los pacientes con artritis reumatoide del Hospital III Daniel Alcides Carrión de la Ciudad de Tacna entre el periodo 2008-2012, predominaron los efectos gastrointestinales, específicamente la dispepsia. En un menor número se presentaron las elevaciones de las transaminasas y la anemia.

Palabras Claves: Artritis reumatoide, metotrexato, reacciones adversas.

ABSTRACT

Objectives: To determine the adverse effects of methotrexate presented by patients diagnosed with rheumatoid arthritis in the Hospital III “Daniel Alcides Carrion Hospital” City of Tacna between 2008 and 2012. **Design:** Observational, retrospective and cross-sectional. **Results:** A final sample of 86 individuals who met the inclusion and exclusion criteria. Adverse events occurred in 37.2% (n = 32) of the study group, the gastrointestinal effects: 25.6% (n = 22) with dyspepsia, 4.7% (n = 4) with drug intolerance and 1.2% (n = 1) with anorexia. Alterations in transaminases occurred in 5.8% (n = 5) patients. 7% (n = 6) had anemia. There were no other likely effects described in the international literature. **Conclusions:** Of the adverse events, presented by patients with rheumatoid arthritis of Daniel Alcides Carrión Hospital III between 2008 and 2012, predominant gastrointestinal effects, specifically dyspepsia. In a smaller number were presented transaminase elevations and anemia.

Keywords: Rheumatoid arthritis, methotrexate, adverse reactions.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	09
--------------------------	-----------

CAPÍTULO I – PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1. Fundamentación del problema.....	10
1.2. Formulación del problema.....	12
1.3. Objetivos de la investigación.....	12
1.3.1. Objetivos generales.....	12
1.3.2. Objetivos Específicos.....	12
1.4. Justificación del problema.....	13
1.5. Términos básicos.....	13

CAPÍTULO II – REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1. Antecedentes.....	15
2.2. Marco Teórico.....	22
2.2.1. ARTRITIS REUMATOIDE.....	22
2.2.1.1. Epidemiología.....	22
2.2.1.2. Genética.....	24
2.2.1.3. Etiología.....	25
2.2.1.4. Patología.....	27
2.2.1.5. Diagnóstico.....	30
2.2.1.6. Curso Clínico.....	32
2.2.1.7. Diagnóstico Diferencial.....	34
2.2.1.8. Manifestaciones Clínicas.....	35
2.2.1.8.1. Manifestaciones Articulares.....	36
2.2.1.8.2. Manifestaciones Extraarticulares.....	44
2.2.1.9. Hallazgos Laboratoriales.....	51

2.2.2.	METOTREXATO	52
2.2.2.1.	Estructura Química.....	54
2.2.2.2.	Efectos del Metotrexato en Artritis Reumatoide.....	54
2.2.2.3.	Absorción y Biodisponibilidad	62
2.2.2.4.	Distribución y eliminación.....	63
2.2.2.5.	Dosis y Administración.....	64
2.2.2.6.	Pacientes Geriátricos.....	66
2.2.2.7.	Reacciones Adversas.....	67
2.2.2.7.1.	Gastrointestinales y Hepáticos	69
2.2.2.7.2.	Hematológicos.....	73
2.2.2.7.3.	Pulmonares.....	73
2.2.2.7.4.	Mucocutáneos	75
2.2.2.7.5.	Malignidades	76
2.2.2.7.6.	Misceláneas	76
2.2.2.7.7.	Fertilidad, Embarazo y Lactancia	77
2.2.2.7.8.	Monitoreo.....	78
2.2.2.8.	Suplemento Folatos en la terapia con MTX en AR	80
2.2.2.8.1.	Efectos Adversos y Suplementación con Folatos	80
2.2.2.8.2.	¿Los Suplementos de Folato reducen la efectividad del MTX?	84
2.2.2.9.	Interacciones Farmacológicas y Contraindicaciones ...	85
2.2.2.9.1.	Interacciones Farmacológicas	85
2.2.2.9.2.	Contraindicaciones.....	87

CAPÍTULO III – VARIABLES Y DEFINICIONES OPERACIONALES

3.1.	Operacionalización de Variables	88
------	---------------------------------------	----

CAPÍTULO IV – METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

4.1.	Diseño	92
4.2.	Ámbito de Estudio	92



4.3. Población.....	93
4.4. Muestra	93
4.5. Criterios de inclusión y exclusión.....	94
4.6. Instrumentos de recolección de datos	95
4.7. Procesamiento estadístico de los datos	95
4.8. Proceso de captación de la información.....	95

CAPÍTULO V – RESULTADOS

Resultados	97
DISCUSIÓN.....	117
CONCLUSIONES.....	121
RECOMENDACIONES.....	122
BIBLIOGRAFÍA.....	123
ANEXOS	127

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es uno de los mayores problemas de la salud pública en términos de su prevalencia, estimada entre 0.5 a 2% de la población mundial, y de la invalidez que ocasiona en algunos casos, lo que afecta la calidad de vida. Por ello el diagnóstico precoz y la rápida institución del tratamiento son importantes en el manejo de la AR, teniendo como objetivos el control de la actividad de la enfermedad, la anulación del dolor, la optimización de la calidad de vida, y el evitar o retardar la aparición de discapacidad; consiguiendo que los pacientes continúen trabajando y realizando sus actividades habituales.¹

Los fármacos modificadores de la enfermedad son los más utilizados y conforman parte de los medicamentos de primera línea en el tratamiento de la AR. Dentro de ellos es el metotrexato (MTX) el más usado debido a su mejor respuesta a largo plazo, durabilidad y bajo costo.² Así se mantiene desde la década de los 90, hasta la actualidad; a pesar del desarrollo de nuevos fármacos³

Sin embargo, como toda droga puede producir efectos adversos entre los pacientes que la consumen, inclusive si la dosis es inferior a la administrada habitualmente en enfermedades neoplásicas.²

En el presente estudio se determinará cuáles fueron los efectos adversos más comunes que presentó nuestro grupo de estudio.

¹ Verástegui Ch. y col. Costos en pacientes con artritis reumatoide (AR) en Monoterapia con Metotrexate (MTX) según respuesta terapéutica y calidad de vida. Rev. Perú Reum. Vol 10, Nº 3, 2004

² James R. O'Dell. Therapeutic Strategies for Rheumatoid Arthritis. N Engl J Med 2004; 350:2591-2602.

³ Ariana B y col. Tratamiento actual de la artritis reumatoide. Perspectivas para el desarrollo de las terapias antígeno-específicas Biotecnología Aplicada 2012; Vol.29, No.3

**EFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO CON METOTREXATO EN
PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON ARTRITIS REUMATOIDE
EN EL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRION
DE LA CIUDAD DE TACNA 2008-2012**

**CAPÍTULO I:
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

1.1. FUNDAMENTACIÓN DEL PROBLEMA:

El metotrexato (MTX) es un antimetabolito citotóxico, el cual actúa como antagonista del ácido fólico, y que además de ser utilizado como anticanceroso; es usado como inmunomodulador en el tratamiento de otras enfermedades como artritis reumatoide, psoriasis, entre otras. Sin embargo, tiene un margen terapéutico estrecho. Las dosis usadas a pesar de ser inferiores a las administradas en enfermedades no neoplásicas, no excluyen a los pacientes de presentar alguna reacción adversa.⁴

Dado que los ensayos observacionales han identificado claramente al MTX como el DMARD (por sus siglas en inglés: Disease-Modifying Antirheumatic Drug) sintético con mejor respuesta a largo plazo, es a menudo la primera elección para la terapia inicial. Además de su eficacia, durabilidad, un historial de toxicidad a largo plazo aceptable y bajo costo.²

No obstante, a pesar de su baja dosis, en comparación con la quimioterapia, las reacciones adversas no son raras. La dispepsia, náuseas, diarrea y alopecia son reacciones adversas que se presentan con regular frecuencia. También

⁴Colegio Oficial de Farmacéuticos de Asturias. Metotrexato Oral: Dispensación Activa. Rev Cof Asturias. 2004. 13(2)

puede presentarse leucopenias moderadas; mielosupresión, especialmente en pacientes con insuficiencia renal; hepatotoxicidad, que raramente termina en fibrosis o cirrosis; y neumonitis, que tiene una incidencia de 3-5% y una mortalidad del 17%, convirtiéndose en la reacción adversa más temible.^{2,5}

Por tal motivo, varias guías recomiendan la administración concomitante de ácido fólico o ácido folínico; lo cual permite una disminución de los efectos tóxicos, además que mejora la tolerabilidad al MTX, un hallazgo que ha permitido a los médicos aumentar la dosis de metotrexato por semana cuando sea necesario.²

Algunos estudios han afirmado que el uso concomitante de suplementos de folatos lleva a una disminución en la efectividad del MTX y, por lo tanto, a un aumento en la dosis requerida para el control de la enfermedad.^{6,7, 8} No obstante, existen autores que ponen en duda los resultados de estos estudios y proponen la administración de suplementos de folatos, no solo por disminuir los efectos adversos producidos por el MTX, sino también porque aumenta la adherencia al tratamiento por parte del paciente.^{9, 10}

Por sus características el MTX es considerado como uno de los fármacos de elección en el tratamiento inicial de la AR. Debido a sus efectos adversos es administrado concomitantemente con suplementos de folatos. Sin embargo, independientemente de la suplementación con folatos, los pacientes presentan reacciones adversas.

⁵ M. Ferial. Fármacos analgésicos, antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos. Antiartríticos. En: Farmacología Humana 4ta Edición. Barcelona. Editorial MASSON; 2004: 402.

⁶ Dinesh Khanna et al. Reduction of the Efficacy of Methotrexate by the Use of Folic Acid ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 52, No. 10, October 2005, pp 3030–3038 DOI 10.1002/art.21295

⁷ Arabelovic S et al. Preliminary evidence shows that folic acid fortification of the food supply is associated with higher methotrexate dosing in patients with rheumatoid arthritis. J Am Coll Nutr. 2007 Oct;26(5):453-5.

⁸ Bressolle F et al. Folic acid alters methotrexate availability in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2000 Sep;27(9):2110-4.

⁹ Whittle SL, Hughes RA. Folate supplementation and methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: a review. Rheumatology (Oxford). 2004 Mar;43(3):267-71. Epub 2004 Jan 6.

¹⁰ Hornung N et al. Folate, homocysteine, and cobalamin status in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate, and the effect of low dose folic acid supplement. J Rheumatol. 2004 Dec;31(12):2374-81.

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA:

¿Cuáles son los efectos adversos del tratamiento con metotrexato que presentaron los pacientes diagnosticados con artritis reumatoide en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de la Ciudad de Tacna entre el periodo 2008-2012?

1.3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN:

1.3.1. Objetivos Generales:

Identificar los efectos adversos del tratamiento con metotrexato en pacientes diagnosticados con artritis reumatoide en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de la Ciudad de Tacna entre el periodo 2008-2012.

1.3.2. Objetivos Específicos:

- a) Conocer la frecuencia de pacientes con Artritis Reumatoide en tratamiento con MTX en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de la Ciudad de Tacna en el periodo 2008-2012.
- b) Identificar la prescripción y tiempo de tratamiento con MTX en pacientes con Artritis Reumatoide en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de la Ciudad de Tacna en el periodo 2008-2012.
- c) Identificar los efectos adversos presentados al tratamiento con MTX, en pacientes con Artritis Reumatoide en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de la Ciudad de Tacna entre el periodo 2008-2012.

1.4. JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA:

El MTX es el medicamento que se prescribe más ampliamente para el tratamiento de la AR. Así ha sido desde su inicio, hacia la década de los 90. No obstante, y a pesar de usar dosis inferiores a las proporcionadas a pacientes con enfermedades neoplásicas, puede producir diversos efectos adversos en los pacientes que lo consumen.

Por tal motivo, se recomienda la suplementación con folatos. Sin embargo, independientemente de la suplementación, los efectos adversos no son extraños en los consumidores del MTX.

Por tal motivo, se realiza el presente estudio con el fin de identificar cuáles son los efectos adversos del tratamiento con MTX en pacientes diagnosticados con AR en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de la ciudad de Tacna en el periodo comprendido entre el 2008-2012.

1.5. TÉRMINOS BÁSICOS:

1.5.1. Metotrexato (MTX): Medicamento empleado como citostático para tratar determinados tipos de cáncer y que a dosis pequeñas es muy eficaz para el control de la artritis reumatoide, la artritis psoriásica, la dermatomiositis y otras enfermedades reumáticas.⁴

1.5.2. Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (DMARD, por sus siglas en inglés: Disease-Modifying Antirheumatic Drug): Son fármacos con la capacidad de reducir la morbilidad y la mortalidad en la AR. Cuya principal acción es la inmunomodulación de la enfermedad, afectando los niveles séricos de los marcadores de la inflamación, disminuyendo la progresión radiológica y preservando la función.¹¹

¹¹ Caballero Uribe C et al. Tratamiento de la artritis reumatoide en Colombia. Aplicación práctica de los conceptos teóricos por parte de los reumatólogos colombianos. REVISTA COLOMBIANA DE REUMATOLOGÍA VOL. 9 No. 4, Diciembre 2002, pp. 242-250



- 1.5.3. Ácido Fólico (AF):** Vitamina hidrosoluble que pertenece al complejo B. Es uno de los agentes hematopoyéticos necesarios para la regeneración correcta y el funcionamiento de los elementos formadores de sangre. Participa como coenzima en reacciones del metabolismo intermedio, como en la síntesis de purinas y pirimidinas.¹²
- 1.5.4. Artritis Reumatoide (AR):** Enfermedad crónica y multiorgánica de causa desconocida; cuya alteración característica es una sinovitis inflamatoria persistente que por lo común afecta a las articulaciones periféricas con una distribución simétrica.¹³
- 1.5.5. Reacción Adversa a un Medicamento (RAM):** Es la respuesta nociva y no intencionada a un fármaco administrado en dosis utilizadas normalmente en seres humanos para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad.¹⁴

¹² Alfonso R. y cols. Remington Farmacia. Buenos Aires; Médica Panamericana 2003, v2 1368p

¹³ Lipsky P. ARTRITIS REUMATOIDE. En HARRISON: Principios de Medicina Interna, 17va ed. México DF; 2009.

¹⁴ Organización Mundial de la Salud. Comités de Farmacoterapia Guía práctica. WHO/EDM/PAR/2004.1

CAPÍTULO II: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1. ANTECEDENTES:

Neves C y colaboradores en “La red de toxicidad de metotrexato”, “The network of methotrexate toxicity”, Portugal 2009. Manifiesta que el metotrexato es un antagonista del ácido fólico reconocido como uno de los más importantes DMARD en el tratamiento de la artritis reumatoide. Aunque su eficacia es indiscutible y tiene un perfil de buena tolerancia, el espectro amplio de toxicidad es muy variable con respecto a los síntomas como a la intensidad. Los efectos secundarios varían de malestar general y astenia a la neumonitis o pancitopenia, que puede ser fatal (...) Se analiza los efectos adversos del metotrexato en el tratamiento de la artritis reumatoide (...) por revisión de la literatura (...) Donde se observa que los síntomas gastrointestinales son las más frecuentes, pero la mielosupresión y neumonitis son los más temidos. La elevación de las transaminasas puede indicar toxicidad hepática. Las lesiones cutáneas, síntomas neurológicos, cambios en el metabolismo óseo, teratogenicidad y la hiperhomocisteinemia son otros ejemplos de los efectos adversos del metotrexato (...) La suplementación con ácido fólico es importante en la prevención de los síntomas dependientes del metabolismo del folato.¹⁵

¹⁵ Neves C, Jorge R, Barcelos A. The network of methotrexate toxicity. Acta Reumatol Port. 2009;34(1):11-34.

Padmanabhan S y colaboradores en “Citotoxicidad y Genotoxicidad inducida por Metotrexato en células germinales de los ratones: la intervención de ácido fólico y folínico” “Methotrexate - induced cytotoxicity and genotoxicity in germ cells of mice: intervention of folic and folinic acid” India 2009. Manifiesta que el metotrexato (MTX) es un antimetabolito utilizado en el tratamiento de enfermedades neoplásicas, artritis reumatoide y la psoriasis. La base de su eficacia terapéutica es la inhibición de la dihidrofolato reductasa (DHFR), una enzima clave en el metabolismo del ácido fólico (AF). El AF es una vitamina hidrosoluble que participa en la síntesis de purinas y pirimidinas, los precursores esenciales del ADN. El ácido folínico (FNA) es la forma reducida de la AF que elude la inhibición de la DHFR. Los suplementos de ácido fólico durante el tratamiento con MTX para la psoriasis y la artritis inflamatoria reducen tanto la toxicidad y los efectos secundarios sin comprometer la eficacia. Además, la suplementación con FNA reduce los efectos secundarios comunes de MTX en el tratamiento de la artritis idiopática juvenil. (...) Anteriormente, se evaluaron los efectos citotóxicos y genotóxicos de MTX en las células germinales de los ratones. En el presente estudio, se ha intervenido con AF y FNA para la protección de la toxicidad inducida a las células germinales por MTX en ratones machos. (...) Los resultados demuestran claramente que la administración previa de AF y post-tratamiento con FNA reduce la toxicidad inducida a las células germinales por el MTX.¹⁶

Van Ede AE y colaboradores en “Efecto del suplemento con ácido fólico o ácido folínico en la toxicidad y eficacia del Metotrexato en la Artritis Reumatoide” “Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study”. Manifiesta estudiar los efectos de los folatos sobre la discontinuación

¹⁶ Padmanabhan S, et al. Methotrexate-induced cytotoxicity and genotoxicity in germ cells of mice: intervention of folic and folinic acid. *Mutat Res.* 2009 Feb 19;673(1):43-52

de la monoterapia con MTX en el tratamiento antireumático, determinar cuáles son los tipos de efectos adversos que disminuyeron tras su administración, estudiar sus efectos sobre la eficacia del MTX y comparar al ácido fólico y al ácido folínico como suplementos de folatos a las 48 semanas. Los resultados demuestran que la relación toxicidad y abandono del tratamiento con MTX ocurrió en el 38% de los pacientes que recibieron placebo, 17% de los que recibieron ácido fólico y 12% de los que recibieron ácido folínico. La diferencia entre estos grupo se explicó por la disminución en la incidencia de enzimas hepáticas elevadas en los grupos que recibieron suplementos con folatos. No se encontró diferencias significativas en la frecuencia y duración de otros efectos adversos. La dosis de MTX al final del estudio fue menor en el grupo que recibió placebo (14.5 mg/sem) en comparación con los que recibieron suplementos de folato (ácido fólico = 18.0 mg/sem; ácido folínico = 16.4 mg/sem).¹⁷

Katchamart W y colaboradores en “La eficacia y la toxicidad de la monoterapia de metotrexato (MTX) frente a la terapia combinada del MTX con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la artritis reumatoide: una revisión sistemática y meta-análisis” “Efficacy and toxicity of methotrexate (MTX) monotherapy versus MTX combination therapy with non-biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis” Canadá 2009. Manifiesta evaluar la eficacia y la toxicidad de la monoterapia con metotrexato (MTX) en comparación con la terapia combinada del MTX con otros DMARDs en adultos con artritis reumatoide. Mediante una revisión sistemática de ensayos aleatorios que comparan MTX solo y en combinación con otros DMARDs (...) Los resultados fueron un total de 19 ensayos (2025 pacientes) (...) Los ensayos en pacientes con DMARDs no mostró una

¹⁷ Van Ede AE et al. Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 44, No. 7, July 2001, pp 1515–1524

ventaja significativa de la combinación versus la monoterapia con MTX; (...) pero en un estudio, la combinación específica de MTX con sulfasalazina e hidroxicloroquina mostró una eficacia mejor que el MTX solo con RR = 0,3 (IC del 95%: 0,14 a 0,65). La adición de leflunomida a pacientes MTX-no-respondedores mejora la eficacia, pero aumenta el riesgo de efectos secundarios gastrointestinales y toxicidad hepática.¹⁸

Gilani ST y colaboradores en “Efectos Adversos del metotrexato a bajas dosis en pacientes con Artritis Reumatoide” “Adverse effects of low dose methotrexate in rheumatoid arthritis patients”. Manifiesta determinar la frecuencia de efectos adversos atribuidos a la toxicidad por metotrexato (MTX). Se realizó un estudio transversal observacional. Abarcando 140 pacientes 68 varones (49%) y 72 mujeres (51%). En donde 38 (27%) desarrollaron toxicidad al MTX: 12 (8.6%) hepatotoxicidad, 3 (2.1%) nefrotoxicidad, 8 (5.7%) anemia, 2 (1.4%) leucopenia, 5 (3.6%) efectos adversos gastrointestinales y 3 (2.1%) problemas muco-cutáneos. [...] Donde se concluye que los efectos adversos encontrados abarcaron al 27% de los pacientes, comprometiendo principalmente los efectos hepáticos y hematológicos.¹⁹

Correa H. y Paredes N. en “Análisis del resultado de pruebas hepáticas en pacientes psoriáticos tratados con metotrexato: Estudio retrospectivo”. Chile 2007. Manifiesta que el MTX es uno de los mejores tratamientos sistémicos para la psoriasis. Sin embargo, tiene importantes efectos adversos como toxicidad medular y hepatotoxicidad. El objetivo consistió en evaluar las pruebas hepáticas en suero en pacientes con psoriasis tratados con metotrexato. Se realizó una revisión retrospectiva de las historias

¹⁸ Katchamart W et al. Efficacy and toxicity of methotrexate (MTX) monotherapy versus MTX combination therapy with non-biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* -2009; 68(7): 1105-12

¹⁹ Gilani ST et al. Adverse effects of low dose methotrexate in rheumatoid arthritis patients. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2012 Feb;22(2):101-4. doi: 02.2012/JCPSP.101104.

clínicas de los pacientes con psoriasis tratados con metotrexato, entre los años 2000 y 2005 (...) Sesenta y tres pacientes fueron incluidos. (...) Treinta y dos por ciento tenía alteraciones en las pruebas de hígado, pero sólo el 9% tenía valores que duplican el límite superior del rango normal de transaminasas o fosfatasa alcalina o la bilirrubina sérica de más de 2 mg / dl. (...) Este estudio retrospectivo no muestra una relación directa entre las dosis semanales, acumulación de dosis y duración del tratamiento con metotrexato, y el grado de alteración de las pruebas hepáticas en suero.²⁰

Guidolin F y col. en “Nódulos de Metrotexato” “Nodulose por Metotrexato” Brasil 2005. Manifiesta que los nódulos por el metotrexato (MTX) es un efecto secundario poco frecuente de esta droga en dosis bajas. Aunque clásicamente se describe en casos de artritis reumatoide, ha aparecido también en otras enfermedades reumáticas. Presentamos un caso de nódulos por MTX en pacientes con artritis reumatoide seropositiva que usó este medicamento durante un año, con un buen control de la articulación.²¹

Rodrigues N et alt “Tasa de Toxicidad Hepática en pacientes con Artritis Reumatoide que usaron la terapia combinada de leflunamida y metotrexato” “Liver toxicity is rare in rheumatoid arthritis patients using combination therapy with leflunomide and methotrexate” Manifiesta que algunos estudios han reportado que la combinación de leflunamida al MTX en pacientes que no responden a la monoterapia con MTX mejoraría la eficacia pero aumentaría el riesgo de hepatotoxicidad. [...] Se incluyeron a pacientes con AR [...] de los cuales el 11.1% de los pacientes que recibieron la terapia combinada presentaron elevación de las transaminasas en comparación del 11.5% que recibieron la monoterapia con

²⁰ Correa H. y Paredes N. Análisis del resultado de pruebas hepáticas en pacientes psoriáticos tratados con metotrexato: Estudio retrospectivo. Rev Méd Chile 2007; 135(8): 1002-1008

²¹Guidolin Fet alt. Nodulose por Metotrexato. Rev. bras. Reumatol 2005;45(4):259-261.

metotrexato.[...] Concluyendo que la combinación de la leflunomida y el MTX es segura y eficaz.²²

Klemencic S en “Exudados algodonosos como un indicador de discrasia sanguínea inducida por metotrexato” “Cotton wool spots as an indicator of methotrexate-induced blood dyscrasia.” Illinois, Estados Unidos 2010. Manifiesta que el metotrexato es un fármaco modificador antirreumático, de elección en el tratamiento de muchos pacientes con artritis reumatoide. La toxicidad sistémica en el uso de MTX está bien documentada. Los efectos secundarios como pancitopenia, mielosupresión, hepatotoxicidad y toxicidad pulmonar pueden ser potencialmente mortales. Diversos efectos con el uso de metotrexato se han reportado, sin embargo este es el primer caso documentado de manchas "de algodón como la primera manifestación de toxicidad sistémica” Se relata el caso de una mujer de 52 años de edad con artritis reumatoide que recibió tratamiento con metotrexato durante 11 años. Se reporta que durante un examen de fondo de ojo se encontraron manchas algodonosas en ambos ojos. Al estudio diagnóstico sistémico se encontró pancitopenia severa (reducción de glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas), y al retirarle el metotrexato se normalizaron.²³

Visser K en “Manejo de los riesgos y toxicidad hepática durante el tratamiento con metotrexato en la artritis reumatoide y psoriasis: una revisión sistemática de la literatura” “Risk and management of liver toxicity during methotrexate treatment in rheumatoid and psoriatic arthritis: a systematic review of the literature” Países Bajos 2009. Realizó una revisión sistemática de la literatura sobre la toxicidad del hígado en la artritis reumatoide (AR) y artritis psoriásica (APs) en los pacientes tratados

²²Rodrigues N et al Liver toxicity is rare in rheumatoid arthritis patients using combination therapy with leflunomide and methotrexate. [Rev Bras Reumatol 2011;51(2):138-144] ©Elsevier Editora Ltda..

²³ Klemencic S. Cotton wool spots as an indicator of methotrexate-induced blood dyscrasia. Optometry. 2010;81(4):177-180.



con metotrexato (MTX), como una base empírica para la generación de recomendaciones en la práctica clínica para el manejo de MTX y para la indicación de biopsia hepática en el caso de hallar enzimas hepáticas elevadas. Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, ACR/EULAR y resúmenes de congresos (...) Cuarenta y siete de 426 referencias identificadas se incluyeron en la revisión sistemática. Para la AR, la tasa de incidencia de la enzimas hepáticas elevada en los primeros tres años de uso MTX fue de 13/100 pacientes-año con una incidencia acumulada del 31%. El MTX se discontinuó en el 7%, en pausa o reducción en un 26% y continuó sin ningún ajuste en el 67% de los pacientes con una prueba anormal. Después de 4 años de uso del MTX, en el 15,3% de los casos presentaron fibrosis hepática leve, en el 1,3% fibrosis hepática severa y cirrosis en el 0,5% (...) Esta revisión sugiere que las elevaciones de la enzimas hepáticas durante el tratamiento con MTX son un problema frecuente, pero transitorio (...) Sin embargo, no está claro en la literatura cómo debe ajustarse la terapia en caso de encontrarse con enzimas elevadas y en qué medida el MTX influye en la toxicidad hepática.²⁴

²⁴ Visser K, van der Heijde DM. Risk and management of liver toxicity during methotrexate treatment in rheumatoid and psoriatic arthritis: a systematic review of the literature. Clin Exp Rheumatol. 2009;27(6):1017-1025

2.2. MARCO TEÓRICO:

2.2.1. ARTRITIS REUMATOIDE

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria sistémica de etiología desconocida que afecta principalmente a los tejidos sinoviales. Es relativamente frecuente, con una prevalencia de aproximadamente un 0,8% en adultos de todo el mundo. La AR acorta la supervivencia y afecta a la calidad de vida en la mayoría de los pacientes. Por lo general los pacientes presentarán algunas características sistémicas como fatiga, fiebre de bajo grado, anemia y elevación de reactantes de la fase aguda (velocidad de sedimentación globular [VSG] o proteína C reactiva [PCR]). A pesar de estas características, el objetivo principal de la AR es la membrana sinovial, y ésta es responsable de la mayoría de las características clínicas. La proliferación incontrolada de los tejidos sinoviales, resultará en un exceso de la producción del líquido, la destrucción del cartílago, la erosión del hueso marginal y daño a los tendones y ligamentos.²⁵

2.2.1.1. Epidemiología

La AR afecta a las mujeres con más frecuencia que a los hombres (con una proporción de aproximadamente 3:1), ocurre en todos los grupos de edad, pero tiene una incidencia máxima entre los 20 y 50 años. La prevalencia se encuentra entre el 1% y 2% de los adultos, va desde el 0,3% de la población menor de 35 años a cerca del 10% de los mayores de 65 años.²⁶ Los relativamente pocos estudios de cohortes que están disponibles sugieren que la incidencia

²⁵ James R. O'Dell. RHEUMATOID ARTHRITIS. En Goldman: Cecil Medicine, 23rd ed. Philadelphia PA, USA: Saunders; 2007. Disponible en: <http://www.mdconsult.com>.

²⁶ Rakel: Textbook of Family Medicine 7th ed. Philadelphia PA, USA: Saunders; 2007. Disponible en: <http://www.mdconsult.com>.



anual de la AR es de aproximadamente 40 por 100.000 para las mujeres, y aproximadamente la mitad para los hombres. Estas cifras varían de manera significativa sobre la base de la edad de la cohorte. Los mejores datos disponibles sugieren que la incidencia de la AR en las mujeres aumenta con la edad hasta aproximadamente los 45 años, después alcanza una meseta. La tasa de incidencia es mucho menor en los hombres jóvenes, aproximadamente un tercio que el de las mujeres, pero aumenta progresivamente con la edad y se acerca a la de las mujeres en el grupo de edad de más de 65 años. Los datos recientes sugieren que la incidencia de la AR, particularmente la AR factor reumatoide (FR) negativo, está disminuyendo. Las razones de esto son confusas, pero podrían proporcionar información valiosa sobre la etiología y la patogénesis de la AR y podría permitir la ejecución de estrategias para prevenir la aparición de la enfermedad clínica.²⁵

La AR tiene un componente genético significativo, por lo que no es de extrañar que sea poco habitual en algunas poblaciones y muy común en otras. Así, las cohortes que se han descrito en zonas rurales de Nigeria sugieren una menor prevalencia, en cambio, en zonas como en las tribus nativas americanas Chippewa y Yakima la prevalencia es de aproximadamente 5% según algunos estudios.²⁵ En Estados Unidos la AR se encuentra en descenso; actualmente se encuentran afectados unos 1.3 millones de adultos, en comparación con los 2.1 millones del año 1990. Esto se debe en parte a criterios de clasificación más

restrictivos, pero también a una disminución real en su prevalencia.²⁷

2.2.1.2. Genética

La genética juega un papel importante para determinar tanto el riesgo de desarrollar artritis reumatoide y la gravedad de la enfermedad. Los estudios en gemelos muestran una tasa de concordancia para la AR con un promedio de 15 a 20% para los gemelos monocigóticos y aproximadamente el 5% para los gemelos dicigóticos. Estos datos en gemelos monocigóticos al mismo tiempo revelan la importancia de factores genéticos y el hecho de que claramente no son el único factor importante, o bien la tasa de concordancia se dirigiría a la unidad.²⁵

La asociación de ciertos alelos de los antígenos de leucocitos humanos (HLA), específicamente el HLA-DR4, tienen un mayor riesgo de desarrollar artritis reumatoidea y desarrollar una enfermedad más grave. Ahora se sabe que esta asociación se explica por una secuencia particular de aminoácidos en la tercera región hipervariable de la cadena DR β 1. Las moléculas del HLA-DR están presentes en la superficie de células presentadoras de antígeno y permiten a las células T reconocer los antígenos en el contexto del DR. Estas regiones hipervariables en la molécula de DR son particularmente importantes para el reconocimiento del antígeno. La secuencia de aminoácidos asociados con la AR ha sido llamada “epítipo compartido” o “alelo de riesgo”. Se ha demostrado por varios investigadores que los pacientes con el epítipo compartido tienen una AR más

²⁷ Centers for Disease Control and Prevention. Estimates for Specific Forms of Arthritis. 2005. [1 pantalla] Disponible en: <http://www.cdc.gov/spanish/Datos/Arthritis.html>

grave y una mayor cantidad de manifestaciones extra-articulares que aquellos que son negativos para el epítipo compartido. Por otra parte, los individuos con dos copias del epítipo compartido, particularmente aquellos con HLA-DR4, tienen un riesgo aún más aumentado para desarrollar una AR grave. La importancia de que determinados tipos de DR β 1 estén implicados en la AR apoya el concepto de que las células T están íntimamente relacionadas con la patogénesis.²⁵

Estudios de base poblacional han sugerido que sólo un tercio del riesgo genético para la AR se explica por los genes situados en la región HLA. Además, el epítipo compartido está presente en aproximadamente el 25% de la población caucásica, pero las probabilidades de desarrollar artritis reumatoide en personas portadoras de este alelo es sólo de 1 cada 25. Por lo tanto, esta prueba tiene una escasa o nula utilidad clínica.²⁵

2.2.1.3. Etiología

La etiología es desconocida. Cada vez hay más evidencia de que la inflamación y la destrucción del hueso y el cartílago que se producen en muchas enfermedades reumáticas son el resultado de la activación por algún mecanismo desconocido de células proinflamatorias que infiltran la membrana sinovial. Estas células, a su vez, producen una liberación de diversas sustancias, como las citoquinas y del factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa, que posteriormente causan los cambios patológicos típicos de este grupo de enfermedades. Muchos de los nuevos agentes

terapéuticos están dirigidos a la supresión de estos mediadores de la inflamación.²⁸

Fumar se ha asociado con un aumento significativo en el riesgo de desarrollar AR. Esta asociación es particularmente fuerte en los hombres con FR-positivos y los que tienen anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados (PCC). Recientemente, los investigadores en Europa han informado de que el consumo de café es un factor de riesgo de desarrollar AR; los investigadores en norteamérica han sugerido que este riesgo puede estar limitado al café descafeinado.²⁵

La AR parece requerir de una compleja interacción entre factores genéticos y ambientales con el sistema inmune, y en última instancia con los tejidos sinoviales de todo el cuerpo (Ver fig. N°1). La AR claramente tiene un componente genético importante, pero sólo 1 de cada 25 caucásicos con el epítipo compartido desarrollan AR. Incluso si uno de los gemelos monocigóticos tiene AR, sólo en 1 de cada 6 el otro gemelo desarrollará la misma enfermedad. Es evidente que otros factores, además de la genética, son activos en la precipitación o la manifestación de la AR. Los desencadenantes de la AR han sido durante mucho tiempo el objetivo de la investigación activa. Dentro de los presunto desencadenantes se han incluido las bacterias (micobacterias, Streptococcus, Mycoplasma, Escherichia coli, Helicobacter pylori), virus (rubéola, virus de Epstein-Barr, el parvovirus), superantígenos, y muchos otros.²⁵

²⁸ Ferri F, ed. Ferri's Clinical Advisor 2010. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier; 2010. Disponible en: <http://www.mdconsult.com>

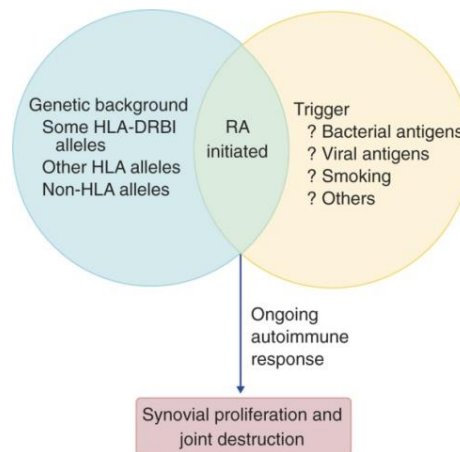


Figura N°1:
Iniciación de la artritis reumatoide (AR).
*HLA = antígeno del leucocito humano.*²⁵

2.2.1.4. Patología

Los tejidos sinoviales son el objetivo principal del proceso inflamatorio-autoinmune en la AR. Una vez que se inicia la AR, los tejidos sinoviales en todo el cuerpo se convierten en el sitio de una compleja interacción de células T, células B, macrófagos y células sinoviales (ver fig. N°2). La proliferación resultante de los tejidos sinoviales (sinovitis) causa una excesiva producción de líquido sinovial y la infiltración del pannus en el hueso y el cartílago adyacente. La sinovitis resulta en la destrucción de cartílago y hueso y en un estiramiento o rotura de la cápsula articular, así como de los tendones y ligamentos. En los pacientes, estos efectos se manifiestan en las deformidades (ver fig. N°3 y N°4 [A] [B]) y las discapacidades que componen el cuadro clínico que de la AR.²⁵

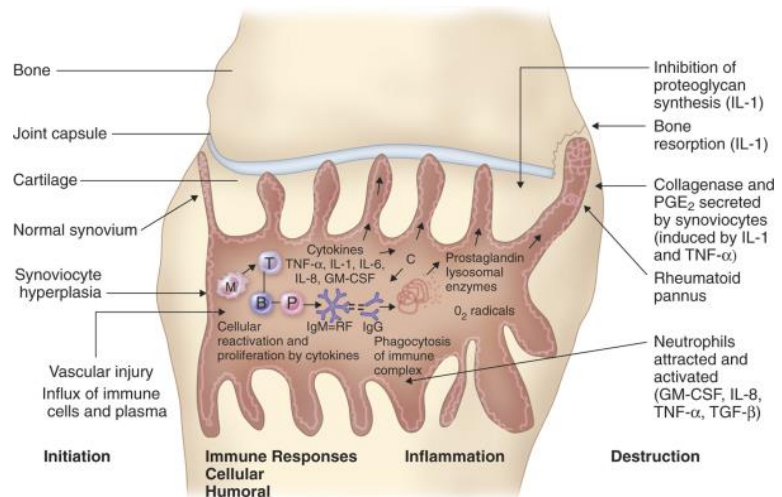


FIGURA N°2 Los eventos involucrados en la patogenia de la sinovitis reumatoide (que progresa de izquierda a derecha). B = linfocitos B, C = complemento; GM-CSF = factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos; IgG, IgM = inmunoglobulina G, M; IL = interleucina; M = macrófagos, P = células plasmáticas; PGE2 = prostaglandina E2; RF = factor reumatoide; T = linfocitos T, TGF-β = factor de crecimiento transformante-β, TNF-α = factor de necrosis tumoral α.²⁵



FIGURA N°03 La Artritis Reumatoide avanzada severa de las manos. Hay una masiva hinchazón del tendón sobre la superficie dorsal de ambas muñecas, atrofia muscular severa, desviación cubital de la articulación metacarpofalángica, y la deformidad en cuello de cisne de los dedos. (De Forbes CD, WF Jackson: Atlas Color y Texto de Medicina Clínica, 3ª ed. Londres, Mosby, 2003)²⁵



FIGURA N°04 Subluxación de la columna cervical en pacientes con artritis reumatoide. *A*, En la radiografía lateral de la columna cervical, el cuerpo de C2 y su proceso odontoides se exponen por las líneas discontinuas, y la cara posterior del segmento anterior de C1 se indica mediante una línea sólida. Normalmente, un espacio de sólo 2 a 3 mm separa de C1 C2. El espacio entre C1 y C2 de la odontoides es notablemente mayor, indicativo de una subluxación de C1 y C2. *B*, vista lateral de una muestra patológica de un paciente que murió de una subluxación de C1-C2. La flecha horizontal muestra el proceso odontoides que subluxación posterior, reduciendo considerablemente y casi seccionar la médula. La flecha vertical representa un injerto de hueso que había sido puesto antes en un intento de prevenir la subluxación.²⁵

Los roles de los sistemas inmunes humoral y celular en la iniciación y perpetuación de la AR son muy debatidas, ambos parecen ser importantes. Lo más probable es que los mecanismos de inicio del proceso de la enfermedad son diferentes de aquellos que perpetúan la enfermedad crónica. Las células T, en particular el tipo TH1 activada, parecen predominar en los tejidos sinoviales. Estas células T; probablemente activadas por algún antígeno todavía desconocido presentado por los macrófagos, las células B, o los sinoviocitos; secretan citoquinas que conducen a una mayor proliferación sinovial. Se cree que, aunque la AR puede inicialmente ser desencadenada por un antígeno exógeno, el proceso, una vez iniciado, puede ser perpetuado por autoantígenos. Las citocinas derivadas de los

macrófagos, en especial la interleuquina 1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), juegan un papel central en el curso del proceso inflamatorio. Es así que los productos biológicos dirigidos contra estas citoquinas han demostrado una eficacia significativa en el tratamiento de la AR²⁵

El sistema inmune humoral también juega un papel importante. El FR ha sido durante mucho tiempo un marcador serológico de la artritis reumatoide y es bien conocido que son equivalentes a una enfermedad más grave, incluyendo las erosiones óseas, y la presencia de características extra-articulares. La razón por la que el FR se produce en exceso y su papel exacto que desempeña en la enfermedad sigue siendo difícil de comprender. La producción de FR puede aumentar la activación del complemento y resultar en la liberación de enzimas lisosomales, cininas, y radicales libres de oxígeno. Los anticuerpos contra CCP han demostrado tener una alta especificidad (93 a 98%) para la AR, aunque su sensibilidad para la AR con los ensayos disponibles en la actualidad es de sólo un 70%. Además, ambos el FR y los anticuerpos anti- CCP han demostrado estar presentes en el suero de los pacientes durante años antes de desarrollar una AR clínicamente aparente, y ambos también se correlacionan con una enfermedad más erosiva y agresiva.²⁵

2.2.1.5. Diagnóstico

Todos los paradigmas actuales para el tratamiento de la AR hacen hincapié en la utilización precoz y agresiva de los DMARDs. Por lo tanto, es importante el diagnóstico precoz y exacto de la AR. Sin embargo, no hay un hallazgo a la exploración física o prueba de laboratorio que sea

patognomónico para esta enfermedad. Por lo que, el diagnóstico de la AR requiere de una colección de características físicas e históricas, así como un médico en alerta y bien informado.²⁵

En el Cuadro N°01 se enumeran los criterios de clasificación de la AR, aunque no están diseñados específicamente para propósitos de diagnóstico, estos criterios son ampliamente utilizados como una ayuda diagnóstica. Los cinco primeros criterios son clínicos, es decir, pueden obtenerse al examen físico o al hablar con el paciente. Sólo los dos últimos criterios se refieren a pruebas de laboratorio o radiografías. Los cuatro primeros criterios deben estar presentes durante al menos 6 semanas antes de un diagnóstico de AR. Esta advertencia es necesaria porque una serie de condiciones, incluyendo muchos síndromes virales relacionados, pueden causar síndromes de poliartritis autolimitada que se asemejen a la AR, incluyendo en ocasiones la presencia de FR. Sin embargo estas condiciones suelen durar sólo 2 a 3 semanas. Por lo tanto, la artritis inflamatoria que se presenta por lo menos 6 semanas no debe considerarse como una condición postviral, excepto para la artritis por parvovirus; y el diagnóstico de AR debe de considerarse e iniciar una terapia precoz adecuada. La meta para la mayoría de los pacientes con AR debe ser establecer el diagnóstico e iniciar la terapia con DMARD en un plazo de 3 meses del inicio de la enfermedad. La presencia de anticuerpos anti-CCP, incluso en las primeras semanas de la enfermedad, es muy sugestiva de AR.²⁵

CUADRO N°01 CLASIFICACIÓN DE LOS CRITERIOS PARA ARTRITIS REUMATOIDE ²⁵

- 1. Rigidez por la mañana (\geq 1 hora)**
- 2. Hinchazón (tejidos blandos) de tres o más articulaciones**
- 3. Hinchazón (tejidos blandos) de articulaciones de la mano (PIP, MCP, o la muñeca)**
- 4. Hinchazón simétrica (tejidos blandos)**
- 5. Nódulos subcutáneos**
- 6. Factor reumatoide en suero.**
- 7. Las erosiones y/u osteopenia periarticular en la mano o la muñeca articular que se observan en la radiografía**

Crterios del 1 al 4 deben haber estado continuamente presente durante 6 semanas o más, y los criterios de 2 a 5 deben ser observados por un médico. Su clasificación como artritis reumatoide requiere que cuatro de los siete criterios se cumplan.

MCP = metacarpofalángicas; PIP = interfalángica proximal.

2.2.1.6. Curso Clínico

Aunque la presentación es variable, la mayoría de los pacientes con AR tienen un inicio insidioso de dolor, rigidez y/o inflamación en múltiples articulaciones durante semanas o meses. Las características sistémicas tales como fatiga, fiebre de bajo grado y pérdida de peso pueden acompañar a las manifestaciones conjuntas de la AR. Con menos frecuencia, el inicio puede ser fulminante, o los pacientes pueden tener monoartritis persistente o oligoartritis durante períodos prolongados antes de manifestar los patrones de inflamación característicos de la AR. En raras ocasiones, los pacientes presentan características extra-articulares de la AR antes de los problemas articulares comunes.²⁵

La distribución de las articulaciones afectadas es una clave fundamental para el diagnóstico de base. Aunque estas articulaciones implicadas en la presentación de la AR son también variables, normalmente, los síntomas comienzan en las pequeñas articulaciones de las manos (las interfalángicas proximales [IP] y las articulaciones

metacarpofalángicas [MCF]) y en los dedos del pie (metatarsfalángicas [MTF]). Es importante destacar que la AR suele respetar las interfalángicas distales (ID) y las pequeñas articulaciones de los dedos del pie (Ver fig. N° 05). Si las ID se encuentra afectadas de manera importante, se debería considerar otros diagnósticos (por ejemplo: osteoartritis, la artritis psoriásica, etc.). Más tarde, la AR se mueve, o como algunos autores dirían "harían metástasis", a las grandes articulaciones: muñecas, rodillas, codos, tobillos, caderas y hombros (más o menos en ese orden). Aunque la historia de los síntomas articulares del paciente (artralgias) es importante, el diagnóstico de la AR requiere la presencia de inflamación al examen de las articulaciones. La rigidez por la mañana es una característica de la artritis inflamatoria y es prominente de la AR. Estos pacientes se caracterizan por la presencia de rigidez durante la mañana o después de períodos prolongados de descanso. Esta rigidez, en y alrededor de las articulaciones, a menudo se prolonga durante horas y la cuantificación es una forma de medir la mejora.²⁵

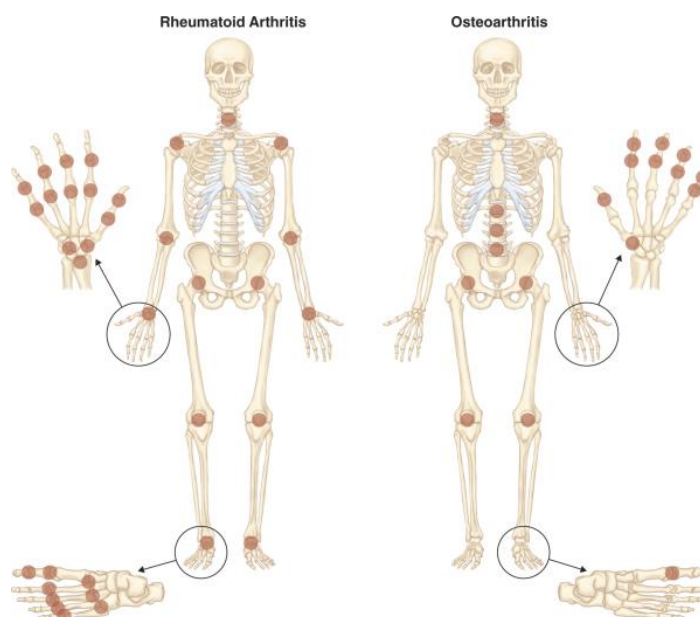


Figura N°05 Distribución de las articulaciones afectadas en las dos formas más comunes de la artritis: La Artritis Reumatoide y la Osteoartritis. Los círculos representan las áreas afectadas.²⁵

2.2.1.7. Diagnóstico Diferencial

Muchas enfermedades pueden imitar una AR (Ver Cuadro N°02). Al principio del curso de la enfermedad, síndromes virales autolimitados deben ser considerados, en especial la hepatitis B y C, parvovirus, rubéola, y el virus de Epstein-Barr. También, el lupus eritematoso sistémico, la artritis psoriásica y la artritis reactiva pueden presentar problemas al diagnóstico. En el caso de estos tres, una historia dirigida y el examen para dilucidar sus características clínicas asociadas, tales como erupciones cutáneas, úlceras orales, cambios en las uñas, dactilitis, uretritis, y problemas renales, pulmonares, gastrointestinales o oftalmológicos, es crítico. Sobre todo en pacientes ancianos con artritis reumatoide de inicio fulminante, con FR-negativos, sinovitis simétrica con edema y fovea (el síndrome llamado de RS3PE [remiting seronegative simetrical sinovitis with

pitting edema]) y los síndromes paraneoplásicos deben ser considerados. La gota crónica tofácea también puede simular un AR nodular grave. El hipotiroidismo no sólo causa muchas manifestaciones reumáticas, sino también ocurre comúnmente en relación con el AR y, por tanto, debe tenerse en cuenta.²⁵

CUADRO N°02 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA ARTRITIS REUMATOIDE ²⁵		
Desorden	Nódulos Subcutáneos	Factor Reumatoide
Artritis viral (hepatitis B y C, parvovirus, rubella, otros)	-	±
Endocarditis bacteriana	±	+
Fiebre Reumática	+	-
Sarcoidosis	+	+
Artritis Reactiva	-	-
Artritis Psoriasica	-	-
Lupus Eritematoso Sistémico	±	+
Síndrome de Sjögren primario	-	+
Gota Tofacea crónica	+	-
Calcium pyrophosphate disease	-	-
Polimialgia Reumática	-	-
Osteoartritis (erosiva)	-	-
- = no presente; + = frecuentemente presente; ± = ocasionalmente presente.		

2.2.1.8. Manifestaciones Clínicas

La AR puede afectar a cualquiera de las articulaciones sinoviales (diartrodiales) (ver fig. N°05). Por lo general, la enfermedad comienza en las articulaciones metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, y las metatarsofalángicas, seguida por las muñecas, rodillas, codos, tobillos, caderas y hombros aproximadamente en ese orden. El tratamiento temprano ayuda a limitar el número de articulaciones afectadas. Con menos frecuencia, y por lo general más tarde, la AR puede involucrar las articulaciones temporomandibulares, cricoaritenoides y

esternoclavicular. También puede comprometer la parte superior de la columna cervical, en particular la articulación C1-C2, pero, a diferencia de las espondiloartropatías, no compromete el resto de la columna vertebral. Sin embargo, los pacientes con AR tienen un mayor riesgo de osteoporosis, el cual debe ser considerado.²⁵

2.2.1.8.1. Manifestaciones Articulares

- **Manos y Muñecas:**

La mano y la muñeca deben ser consideradas en conjunto, ya que constituyen una unidad funcional. Hay datos que vinculaban la enfermedad de la muñeca a la desviación cubital de las articulaciones metacarpofalángicas. La hipótesis es que el debilitamiento del músculo extensor cubital del carpo lleva a la desviación radial de la muñeca que hace que los huesos del carpo giren (la fila proximal en dirección cubital y los distal en dirección radial). En respuesta a esto, la desviación cubital de los dedos (una deformidad en “zigzag”) se produce para mantener los tendones de las falanges en línea normal con el radio. La erosión del hueso o el cartílago articular no es esencial para el desarrollo de la desviación cubital (Ver fig. N° 06). Significativos, aunque reducible, la desviación cubital puede ser resultado de repetidas sinovitis o debilidad muscular en las manos (por ejemplo, en el lupus eritematoso sistémico [LES] y la

enfermedad de Parkinson). La inflamación dorsal en la muñeca dentro de las vainas tendinosas de los músculos extensores es uno de los primeros signos de enfermedad. Normalmente, las vainas del extensor cubital del carpo y extensor común de los dedos están involucradas. En raras ocasiones, se hallan estructuras quísticas que asemejan a ganglios como hallazgos iniciales de la AR.²⁹

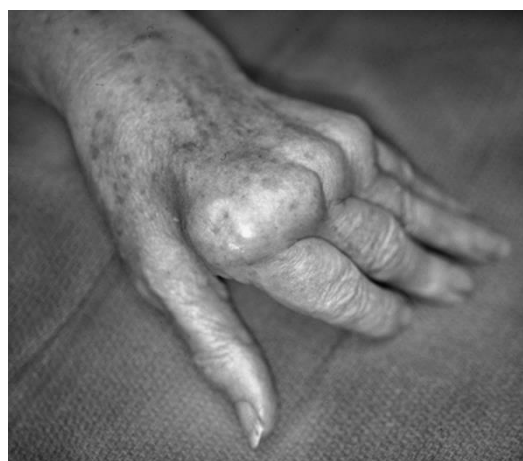


Figura N° 06 Desviación ulnar y subluxación. Las manos muestran características típicas del síndrome en fase terminal cambios erosivos alrededor de las articulaciones metacarpofalángicas, con luxación palmar y desviación cubital de los dedos. (Copyright A.L. Ladd.)²⁹

El comienzo típico de la enfermedad es con la inflamación de la interfalángicas proximales y las metacarpofalángicas. Las interfalángicas distales no suelen comprometerse; su participación

²⁹ Firestein GS, et al. Kelley's Textbook of Rheumatology. 8th ed. Philadelphia, Pa: W.B. Saunders Company; 2008: chap 56 y 66. Disponible en: <http://www.mdconsult.com>.

significativa debe sugerir la posibilidad de un diagnóstico diferente. La [figura N° 03](#) muestra la desviación cubital clásica y las deformidades en cuello de cisne (hiperextensión de las articulaciones interfalángicas proximales), que por lo común se ven tardíamente, cuando la enfermedad ya esta establecida. Las deformidades de Boutonniere (o buttonhole) también se producen como consecuencia de una hiperextensión de las articulaciones metacarpofalángicas. Si la enfermedad clínica se mantiene activa, la función de la mano se deteriora. Incluso en las primeras etapas de la enfermedad, la proliferación sinovial en y alrededor de las muñecas pueden comprimir el nervio mediano, causando el síndrome del túnel carpiano ([Ver fig. N° 07](#)). Más tarde, esta proliferación sinovial puede invadir los tendones y conducir a su ruptura. La pérdida repentina de la función de los dedos individuales puede ocurrir como resultado de la ruptura de un tendón, lo cual requiere la pericia de un cirujano de la mano para su reparación.²⁵

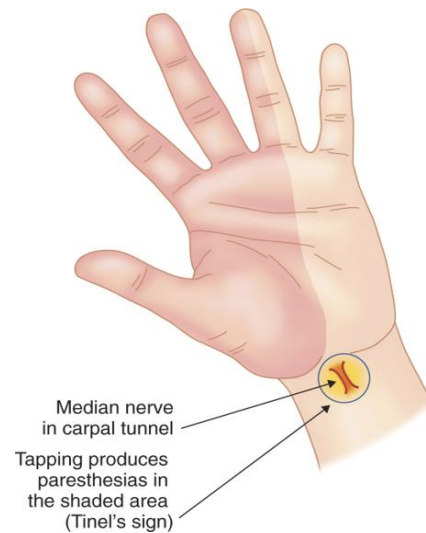


Figura N° 07 Síndrome del Tunel Carpiano
*Distribución de dolor y / o parestesias (área sombreada) cuando el nervio mediano se comprime por la inflamación en la muñeca (túnel carpiano).*²⁵

- **Pies**

Pies, especialmente las articulaciones metatarsfalángicas, están involucrados en los inicios de la enfermedad. Las erosiones radiográficas se producen por lo menos tan temprano en los pies como en las manos.²⁵ La evidencia clínica de la participación del tobillo es una inflamación quística anterior y posterior al maléolo. Gran parte de la estabilidad del tobillo depende de la integridad de los ligamentos que sostienen el peroné con la tibia y estos dos huesos al astrágalo. En la AR, la enfermedad inflamatoria y proliferativa puede aflojar estas conexiones por el estiramiento y la erosión de los ligamentos de colágeno y causar erosiones (Ver fig. N° 08). El

resultado es una incongruencia, que progresa a deformidades en pronación y eversión del pie.²⁹



Figura N° 08: Artritis reumatoide del tobillo. Hay una pérdida difusa del espacio articular con erosiones de la tibia (flechas). El festoneado a lo largo del borde medial del peroné distal se designa el signo escotadura peronea y es un hallazgo característico en la artritis reumatoide. La parte posterior del pie está en la alineación en valgo.²⁵

La subluxación de los dedos es común y conduce a un doble problema por la ruptura de la piel con úlceras en la parte superior de los dedos del pie y una deambulación dolorosa debido a la pérdida de las pastillas de amortiguación que suelen estar protegidas por las cabezas de las metatarsfalángeas.²⁵

- **Articulaciones Largas**

La participación de las rodillas, los tobillos, los codos, las caderas y los hombros es común. Característicamente, la superficie de la articulación está involucrada de una

manera simétrica. Por lo tanto, la AR no sólo es simétrica de un lado del cuerpo a otro sino también simétrica dentro de la articulación individual. En el caso de la rodilla (Ver fig. N° 09-A), los compartimientos medio y lateral son muy estrechados en la AR, en cambio, en pacientes con artrosis (Ver fig. N° 09-B), sólo un compartimiento de la rodilla puede estar involucrado.²⁵



Figura N° 09: Radiografías de las rodillas en las dos formas más comunes de la artritis: La Artritis Reumatoide y la Osteoartritis. **A**, grave afectación en la artritis reumatoide, con casi total simétrica pérdida del espacio articular, tanto en el compartimento medial y el lateral, pero con esclerosis subcondral o poca formación de osteofitos. **B**, la osteoartritis típico, con gran pérdida, casi total del espacio articular de un compartimento y una normal o aumentado espacio de la articulación del otro compartimento. Tenga en cuenta también la esclerosis subcondral significativa en el área afectada, típico de la osteoartritis²⁵

Los quistes sinoviales se pueden producir alrededor de cualquiera de las articulaciones (grandes o pequeñas), y en ocasiones se manifiestan como suaves masas fluctuantes

que presentan problemas de diagnóstico. Los quistes sinoviales de la rodilla son quizás los mejores ejemplos de este fenómeno. Cuando la rodilla produce un exceso de líquido sinovial, puede acumularse en el hueso poplíteo (Quiste Poplíteo o de Baker) (Ver fig. N° 10). Estos quistes pueden causar problemas por la presión sobre el nervio, la arteria o las venas poplíteas. Los quistes de Baker pueden diseccionar los tejidos de la pantorrilla (por lo general), o pueden romperse. La disección puede producir sólo síntomas leves, la ruptura del quiste con extravasación del contenido inflamatorio produce bastante dolor e inflamación y puede ser confundido con la tromboflebitis, el llamado “síndrome de pseudotromboflebitis”. La ecografía de la fosa poplíteo y la pantorrilla son útiles para establecer el diagnóstico correcto y para descartar tromboflebitis, que puede ser precipitado por quistes poplíteos. El tratamiento de los quistes poplíteos debe ser dirigido a interrumpir el proceso inflamatorio a través de una inyección intraarticular de corticosteroides en la rodilla.²⁵



Figura N° 10: Artrograma con un agente de contraste radiológico inyectado en la rodilla. El medio de contraste fluye en el espacio poplíteo y a través de un estrecho canal en un gran quiste sinovial (quiste de Baker) que ha disecionado en los tejidos blandos de la pantorrilla.²⁵

- **Cuello**

Aunque la mayor parte del esqueleto axial está a salvo en la AR, la columna cervical y especialmente la articulación C1 y C2 son comúnmente afectadas. Las erosiones óseas y los daños a los ligamentos pueden ocurrir en esta área y pueden dar lugar a una subluxación (Ver fig. N° 04). Con mucha frecuencia, la subluxación en C1-C2 es menor; los pacientes y los cuidadores necesitan solamente ser cauto y no forzar el cuello en posiciones de flexión. En ocasiones, la subluxación es grave y lleva al compromiso de la médula cervical con síntomas y en algunos casos la muerte.²⁵

- **Otras Articulaciones**

Dondequiera que existe tejido sinovial, la AR puede causar problemas. Las articulaciones temporomandibulares, cricoaritenoides y esternoclaviculares son ejemplos de otras articulaciones que pudieran estar implicadas. La articulación cricoaritenoides es responsable de la abducción y aducción de las cuerdas vocales. El compromiso de esta articulación puede llevar a una sensación de llenura en la garganta, a la ronquera, y, en raras ocasiones cuando las cuerdas vocales se encuentren comprometidas (cerradas), a un síndrome de distrés respiratorio agudo, con o sin estridor. En esta última situación, la traqueotomía de emergencia puede salvar la vida.²⁵

2.2.1.8.2. Manifestaciones Extraarticulares

Las características sistémicas de la AR, tales como fatiga, pérdida de peso, y fiebre de bajo grado se producen con frecuencia. (Ver Cuadro N° 03).

CUADRO N° 03 MANIFESTACIONES EXTRAARTICULARES DE LA AR ²⁵	
Piel	Nódulos, fragilidad, vasculitis, pioderma gangrenosum
Corazón	Pericarditis, aterosclerosis prematura, vasculitis, valvulopatía, y nódulos en anillo en la válvula.
Pulmón	Los derrames pleurales, enfermedad pulmonar intersticial, bronquiolitis obliterante, nódulos reumatoides, vasculitis
Ojos	Queratoconjuntivitis seca, episcleritis, escleritis, escleromalacia perforante, queratopatía ulcerativa periférica
Neurológico	Neuropatía por atrapamiento, la mielopatía cervical, mononeuritis múltiple (vasculitis), neuropatía periférica
Hematopoyético	Anemia, trombocitosis, limfadenopatía, Síndrome de Felty
Riñón	Amiloidosis, vasculitis
Hueso	Osteopenia

- **Piel:**

Los nódulos subcutáneos se observan en aproximadamente un cuarto de los pacientes con AR, casi exclusivamente en aquellos que son FR-positivos. En los pacientes con nódulos que son FR-negativo deben de estudiarse con cuidado para obtener un diagnóstico diferente, como una gota tofácea crónica. Los nódulos pueden ocurrir en cualquier parte (por ejemplo, los pulmones, el corazón, los ojos), pero más comúnmente se producen en la vía subcutánea en superficies de extensión (en particular, los antebrazos) (Ver fig. N° 11), sobre las articulaciones, o sobre los puntos de presión. Son firmes al examen, tienen un cuadro histológico característico, y se cree que se ha disparado por vasculitis de pequeños vasos. Un síndrome de incremento de nodulosis, a pesar de un buen control de la enfermedad,

se ha descrito, raramente, a la terapia con metotrexato.²⁵ (Ver fig. N° 12)



Figura N° 11: Nódulos reumatoides. Grandes nódulos reumatoides se observan en un clásico lugar a lo largo de la superficie extensora del antebrazo y en la bolsa del olécranon.²⁵



Figura N° 12: Nodulosis reumatoide. En este paciente, múltiples nódulos reumatoides están presentes en las articulaciones. En algunos casos, los nódulos pueden dominar el cuadro clínico. En raras ocasiones, esto puede ser visto como un efecto secundario del tratamiento con Metotrexato²⁵

La vasculitis de pequeños vasos, que se manifiesta como infartos digitales o vasculitis leucocitoclástica pueden ocurrir en la AR y debe conducir a un tratamiento más agresivo con DMARDs. Una vasculitis de arterias pequeñas y que es indistinguible de la poliarteritis nodosa también puede ser

vista y requiere una terapia sistémica agresiva. Por último, el pioderma gangrenoso se produce con mayor frecuencia en asociación con AR.²⁵

- **Manifestaciones Cardiacas:**

La afectación cardíaca relacionada directamente con la AR es infrecuente, sin embargo, los pacientes con AR tienen un significativo aumento de la morbilidad y mortalidad de la enfermedad de la arteria coronaria. Las razones no están claras, pero la inflamación crónica, algunos de los medicamentos utilizados para tratar la AR, y un estilo de vida sedentario pueden ser factores de riesgo significativos. Los derrames pericárdicos son comunes en la AR (50% mediante ecocardiografía), pero por lo general son asintomáticos. En raras ocasiones, las enfermedades del pericardio de larga duración pueden dar lugar a una pericarditis fibrinosa, y los pacientes pueden presentarse clínicamente con pericarditis constrictiva. Con poca frecuencia, los nódulos reumatoides aparecen en el sistema de conducción y causan bloqueo cardíaco.²⁵

- **Manifestaciones Pulmonar:**

Las manifestaciones pulmonares de la AR incluyen los derrames pleurales, nódulos reumatoides y enfermedad del parénquima pulmonar. Los derrames pleurales son más frecuentes en los hombres y suelen ser

pequeños y asintomáticos. De interés, el líquido pleural en la AR se caracteriza por bajos niveles de glucosa y pH bajo y, por tanto, a veces puede ser confundido con empiema. Los nódulos reumatoides se pueden producir en el pulmón, especialmente en los hombres (Ver fig. N° 13) y éstos son generalmente sólidos, pero pueden calcificarse, cavitarse, o ser infectados. En raras ocasiones, los nódulos pulmonares se rompen y producen un neumotórax. La diferenciación de los nódulos reumatoides de los del cáncer de pulmón puede ser problemático, sobre todo si la lesión es única. Por lo tanto, la presencia de nódulos pulmonares en un paciente con AR debería precipitar una evaluación diagnóstica agresiva.²⁵



Figura N° 13: Nódulos Reumatoides en el pulmón. La radiografía de tórax muestra nódulos reumatoides discretos tanto en derecha e izquierda los lóbulos inferiores. (Courtesy of Dr. Martin Lidsky, Houston, TX.)²⁵

La fibrosis intersticial difusa se produce en la AR y puede progresar a un aspecto en panal en la radiografía con un cuadro de disnea progresiva. En raras ocasiones, la bronquiolitis obliterante se puede ver con o sin neumonía organizada. La bronquiolitis obliterante conlleva un mal pronóstico y puede ocurrir más a menudo en asociación con D-penicilamina o la terapia de oro.²⁵

- **Manifestaciones Oftalmológicas:**

La manifestación más frecuente de la AR en el ojo es la queratoconjuntivitis seca (ojo seco) secundario al síndrome de Sjögren. Los pacientes pueden tener asociados xerostomía (boca seca), hinchazón de la glándula parótida, o, en ocasiones, linfadenopatía. La escleritis también puede ocurrir y puede ser dolorosa, con progresión a un adelgazamiento de la esclerótica. Además puede progresar hasta la perforación de la órbita (escleromalacia perforante). En raras ocasiones, la tendinitis de los músculos oblicuo superior puede ocasionar visión doble (síndrome de Brown).²⁵

- **Manifestaciones Neurológicas:**

Síndromes de atrapamiento del nervio periférico, incluyendo el síndrome del túnel carpiano (nervio mediano en la muñeca) y el síndrome del túnel tarsiano (nervio tibial anterior en el tobillo), son comunes en la

AR. La vasculitis puede conducir a la mononeuritis múltiple y una serie de problemas neurológicos adicionales. Las subluxaciones en C1-C2 pueden producir mielopatía (Ver fig. N° 04). Se han descrito nódulos reumatoides en el SNC, pero son raros y generalmente asintomáticos.²⁵

- **Síndrome de Felty:**

La triada del síndrome de Felty es la AR, esplenomegalia y neutropenia. Esta complicación se observa en pacientes severos, con FR-positivo y puede ser acompañado por hepatomegalia, trombocitopenia, linfadenopatía y fiebre. La mayoría de los pacientes con síndrome de Felty no requieren tratamiento especial, sino que el tratamiento debe dirigirse hacia su AR grave. Si existe neutropenia severa (menos de 500 células/ml) y se acompaña de infecciones bacterianas recurrentes o crónicas, úlceras varicosas, o esplenectomía deben ser tratadas.²⁵

Algunos pacientes con AR, en quienes se pensaba previamente que tenían el síndrome de Felty, tienen el conteo de células blancas periféricas dominado por grandes linfocitos granulares con ausencia casi completa de los neutrófilos. Esta condición se conoce como el síndrome de linfocitos granulares grandes y se piensa que es una variante de leucemia de las células T. En el marco de la AR, este

síndrome tiene un pronóstico bueno, con la neutropenia a menudo, responden dramáticamente a la terapia de metotrexato.²⁵

2.2.1.9. Hallazgos Laboratoriales

Históricamente, la anomalía de laboratorio más característica de la AR es la presencia del Factor Reumatoide (FR), que se encuentra en aproximadamente el 80% de los pacientes. El FR fue descrito por primera vez en la década de 1930 y es un anticuerpo que reconoce la inmunoglobulina G como antígeno. La presencia de FR está fuertemente asociado con una enfermedad articular más severa, así como con prácticamente la totalidad de las características extra-articulares anteriormente descritas. Es importante destacar que el FR se observa en asociación con muchas enfermedades distintas de la AR, en particular en los procesos patológicos que proporcionan estimulación crónica del sistema inmune (véase la Cuadro N° 02).²⁵

Los anticuerpos anti-CCP se encuentran en aproximadamente el 70% de los pacientes con AR, tienen una alta especificidad (93 a 98%) y están a menudo presentes antes de que la enfermedad clínica se diagnostique y se asocian a una enfermedad erosiva y agresiva. La AR está asociada con muchos otros autoanticuerpos, como anticuerpos antinucleares (aproximadamente el 30% de los pacientes) y anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos, en particular del tipo perinuclear (aproximadamente el 30% de los pacientes).²⁵

La mayoría de los pacientes con AR tienen una anemia crónica. El grado de anemia es proporcional a la actividad

de la enfermedad y el tratamiento que logre controlarla normalizará los niveles de hemoglobina, en raras ocasiones, la administración de eritropoyetina puede ser indicada. La trombocitosis es común, el recuento de plaquetas vuelve a la normalidad cuando la inflamación es controlada. Los reactantes de fase aguda, los niveles de VSG y de PCR también están al paralelo de la actividad de la enfermedad, y su elevación persistente presagia un mal pronóstico, tanto en términos de destrucción de las articulaciones como de mortalidad. El recuento leucocitario puede estar elevado, normal, o, en el caso del síndrome de Felty, profundamente deprimido. La eosinofilia está presente en algunos pacientes con AR.²⁵

El líquido sinovial en la AR se caracteriza por el recuento de glóbulos blancos en el rango de 5000 a 100.000/mm³, aproximadamente dos tercios de las células son leucocitos polimorfonucleares. No hay hallazgos en el líquido sinovial que sean patognomónicas de la AR.²⁵

2.2.2. METOTREXATO

Sería difícil exagerar la importancia del metotrexato (MTX) en el manejo contemporáneo de las enfermedades reumáticas y, en particular, de la artritis reumatoide (AR). El MTX fue introducido hace más de 50 años para tratar el cáncer debido a sus efectos antiproliferativos. Desde la década de 1980, se ha convertido en el Fármaco Antirreumático Modificador de la Enfermedad (DMARD por sus siglas en inglés [Disease-Modifying Antirheumatic Drug]), de mayor elección en el tratamiento de la AR y se utiliza también en muchas otras enfermedades reumáticas.²⁹

La eficacia del MTX en la AR se ha establecido claramente. Cuatro investigaciones publicadas en 1984 y 1985 tuvieron un impacto



tremendo en el tratamiento de la AR. Estos ensayos variaron en diseño y duración: Dos ensayos usaron MTX oral, y otros dos utilizaron MTX intramuscular; dos tenían un crossover, y dos eran paralelas, y la duración del tratamiento varió de 6 a 28 semanas. Si bien el diseño y la duración de la terapia en estos ensayos variaron, las conclusiones no lo hicieron; todos ellos demostraron que el MTX era superior al placebo en el tratamiento a corto plazo de la AR. Un meta-análisis de estos ensayos por Tugwell y colaboradores demostraron que los pacientes tratados con MTX experimentaron en un 39% mayor mejoría en el dolor de las articulaciones, y un 46% mayor mejoría en la rigidez matinal. El MTX fue generalmente bien tolerado en estos ensayos, las tasas de retiro variaron de 0% a 32% y eran en su mayoría por toxicidades menores (es decir, estomatitis, náuseas). En conjunto, los resultados de estos ensayos establecieron firmemente al MTX como una terapia efectiva para el tratamiento de la AR, al menos en el corto plazo.²⁹

Numerosos estudios se han realizado sobre la comparación del MTX con otros DMARDs. Un meta-análisis realizado por Felson y colaboradores demostraron que el MTX fue superior al placebo, auranofina, y probablemente hidroxicloroquina (HCQ), y comparable a la penicilamina, sulfasalazina (SSZ), y oro por vía intramuscular. En particular, ningún ensayo ha sugerido que cualquier otro DMARD sea superior al MTX.²⁹

Hay evidencia acumulada de que el beneficio a corto plazo de la mayoría de DMARDs no se sostiene. Al contrario del MTX, que parece tener la mejor durabilidad. Pincus y colaboradores mostraron que el 60% de los pacientes continuó con MTX a los 5 años en comparación con menos del 25% para la penicilamina, sales de oro, HCQ y azatioprina.²⁹

De todos los DMARDs, el MTX parece tener la mejor relación eficacia-toxicidad. A pesar de todos los informes favorables sobre su eficacia, el MTX sólo rara vez induce una remisión de la AR.²⁹

2.2.2.1. Estructura Química

El MTX es un análogo estructural del ácido fólico, con sustituciones en el grupo pteridina y el ácido para-aminobenzoico. La estructura del ácido fólico (ácido pteroilglutámico) consta de tres elementos: (1) un grupo de pteridina, unido a (2) un ácido para-aminobenzoico, que está conectado a (3) una terminal de residuos de ácido glutámico.²⁹ (Ver fig. N° 14)

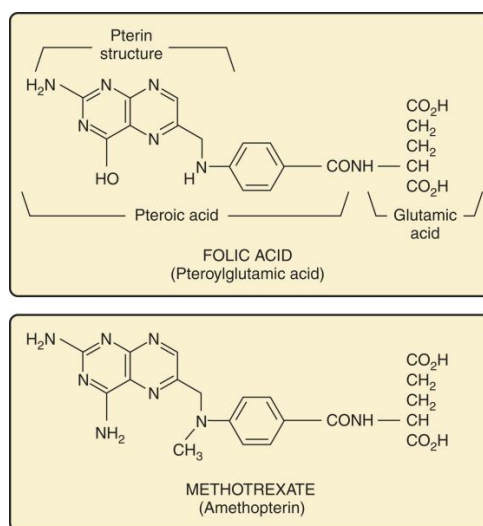


Figura N° 14.
Estructura química del ácido fólico y el metotrexato²⁹

2.2.2.2. Efectos del Metotrexato en Artritis Reumatoide

Debido a que el MTX es un análogo del folato, entra en las células a través de un transportador de folato reducido. La leucovorina compite con el MTX para la captación del mismo transportista folato reducido, sin embargo, el ácido fólico entra en las células a través de otro grupo de receptores transmembrana llamados “receptores de folato”.

Los “receptores de folato” pueden aumentar en las células con una actividad metabólica elevada, incluidos los macrófagos sinoviales, y servir como segundo conducto para la entrada del MTX. La salida del MTX se produce a través de los miembros de la familia de transportadores del casete de unión trifosfato de adenosina (adenosine triphosphate-binding cassette [ABC]), específicamente la ABCC1-4 y ABCG2.²⁹

Cuando entran a la célula, los folatos naturales y el MTX sufren una poliglutamación por la enzima folyl-poliglutamil sinteasa. La poliglutamación del MTX es esencial para prevenir el flujo de salida del MTX, que fácilmente se produce en el estado monoglutaminado. El MTX poliglutamado tiene varios efectos inhibitorios sobre las enzimas intracelular, que se traducen en sus efectos anti-inflamatorias y antiproliferativas (inmunosupresores): (1) La inhibición de la ribonucleótido carboxamido aminoimidazol (AICAR) transformilasa (ATIC) que resulta en un aumento de la adenosina intracelular y extracelular, (2) la inhibición de la timidilato sintetasa que resulta en una disminución de la síntesis de pirimidina, y (3) la inhibición de la dihidrofolato reductasa que resulta en la inhibición de las reacciones de transmetilación esencial para el funcionamiento celular.²⁹

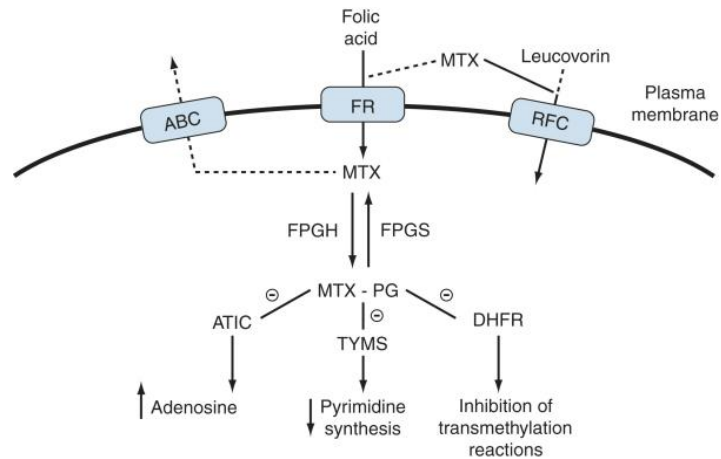


Figura N°15. El metotrexato (MTX) entra en las células principalmente a través del transportador de folato reducido (RFC), pero puede usar el receptor de folato (FR). Dentro de la célula, se convierte en MTX poliglutamado y puede interferir con varias enzimas celulares, como AICAR (ribonucleótido carboximide aminoimidazol) transformilasa (ATIC), timidilato sintetasa (TYMS), y la dihidrofolato reductasa (DHFR). ABC, la adenosina trifosfato transportistas cassette vinculantes; FPGH, hidrolasa folilpoliglutamato; FPGS, folilpoliglutamato sintetasa; MTX-PG, metotrexato poliglutamados.²⁹

La inhibición de la ATIC por el MTX poliglutamado conduce a la acumulación de AICAR y en última instancia a incrementos en los niveles de adenosina (Ver fig. N°15). Los tres posibles mecanismos que se postulan y que probablemente trabajen en combinación son: (1) la inhibición de AICAR de la adenosina monofosfato (AMP) deaminasa conduce a un exceso de producción de adenosina a partir de AMP, (2) la inhibición de AICAR de la adenosina deaminasa (ADA) conduce a la degradación de la adenosina a inosina, y (3) la estimulación de la AICAR del ecto-5'-nucleotidasa convierte el AMP extracelular a adenosina.²⁹

La adenosina ha sido llamada el “metabolito vengador” por sus funciones de protección de los tejidos después de estímulos estresantes y perjudiciales. La adenosina es un potente inhibidor de la inflamación e induce la

vasodilatación. Los efectos antiinflamatorios de la adenosina incluyen la regulación de las funciones inflamatorias de las células endoteliales, incluido el tráfico celular, contrarregulación de los neutrófilos y células dendríticas, y la modulación de citoquinas en los monocitos y macrófagos. El receptor de unión de la adenosina en los monocitos y macrófagos suprime la interleuquina (IL)-12, una potente citoquina proinflamatoria. La adenosina también suprime a los mediadores inflamatorios: factor de necrosis tumoral (TNF)- α , IL-6, IL-8, la proteína-1 α de los macrófagos inflamatorios, el leucotrieno B₄, y el óxido nítrico; y aumenta la producción de los mediadores antiinflamatorios IL-10 y antagonista del receptor de la IL-1. Los procesos mediados por los receptores de adenosina dan lugar a la inhibición de la síntesis de colagenasa. La adenosina parece promover una auto-limitación, la respuesta inmune sana, acelerar la transición de la inflamación mediada por neutrófilos a una más eficiente y altamente específica respuesta mediada por células dendríticas. En última instancia, la adenosina conlleva a la resolución de la inflamación disminuyendo la activación de los macrófagos y la promoción de un cambio de respuesta de un tipo T helper 1 a un tipo T helper 2.²⁹

In vitro y en estudios en animales se han acumulado pruebas de que los efectos antiinflamatorios del MTX están mediados por la adenosina. Sin embargo, la corta vida media sanguínea de la adenosina de 2 segundos y el largo período de latencia de los metabolitos del MTX que modulan a la adenosina, han dificultado mostrar cuales son los cambios en los niveles de adenosina sanguínea directamente relacionadas al MTX.²⁹

Además de la vasodilatación, los efectos cardiovasculares de la adenosina incluyen efectos cardíacos inotrópicos y cronotrópicos negativos, inhibición de la proliferación vascular de células musculares lisas, inhibición presináptica de la liberación de neurotransmisores simpáticos, y la inhibición de la agregación plaquetaria. Los pacientes con AR tienen una mayor incidencia de enfermedad cardiovascular que la población general, por lo que el MTX al tener aparentemente un efecto sobre la modulación de la adenosina, se ha sugerido tener un efecto preferentemente beneficioso en la mortalidad cardiovascular en comparación con otros DMARDs.²⁹

Los efectos antiinflamatorios y antiproliferativos del MTX pueden estar mediados por la inhibición de las reacciones de transmetilación (Ver fig. N°15). El MTX y MTX poliglutamado inhiben la dihidrofolato reductasa, lo que resulta en una disminución del tetrahidrofolato. El tetrahidrofolato actúa como un donante de metilo proximal para varias reacciones como la donación del grupo metilo para la conversión de homocisteína a metionina. La metionina es convertida a S-adenosilmetionina (SAM), que actúa como donante de metilo para la metilación del ARN, ADN, aminoácidos, proteínas y fosfolípidos y la síntesis de las poliaminas espermidina y espermina. En la desmetilación de la SAM a S- adenosilhomocisteína (SAH), la SAH es convertida a adenosina y homocisteína. Los productos de metilación que dependen directamente de la SAM e indirectamente en DHFR para generar THF son necesarios para la supervivencia y la función celular, aunque la dependencia celular específica de cada uno varía (Ver fig. N° 16).²⁹

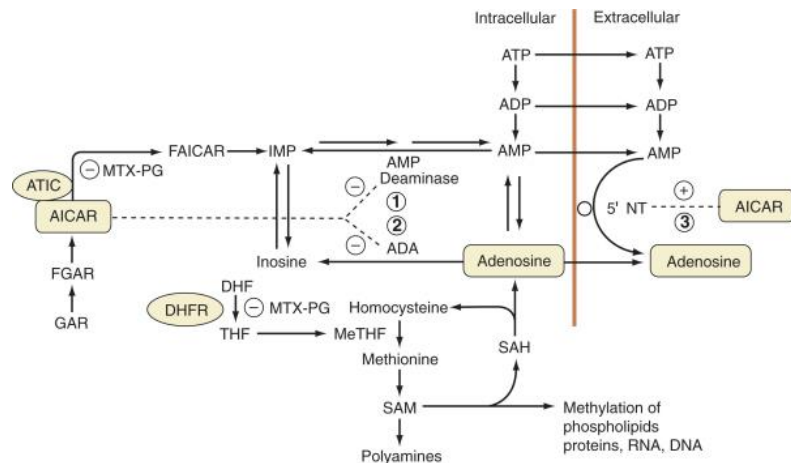


Figura N° 16. Simplificado el esquema de los efectos del metotrexato-poliglutamados (PG-MTX) sobre la producción de adenosina intracelular y extracelular y la interferencia con las reacciones de transmetilación intracelular. ADA, la adenosina deaminasa; ADP, difosfato de adenosina; AICAR, ribonucleótido carboximide aminoimidazol; AMP, el monofosfato de adenosina; ATIC, AICAR transformilasa; ATP, trifosfato de adenosina, dengue hemorrágico, dihidrofolato; DHFR, la dihidrofolato reductasa; FAICAR, 10-formylaicar; GAR, ribonucleótido glicinamida; IMP, inosina monofosfato; 5'NT, 5'nucleotidasa; ARN, ácido ribonucleico; HSA, S-adenosil; SAM, S-adenosilmetionina; THF, tetrahidrofolato.²⁹

El papel de las poliaminas requiere más debate. Se ha demostrado que la espermina y espermidina se acumulan en la orina, las células mononucleares de sangre periférica, y el líquido y tejido sinovial en los pacientes con AR. El metabolismo de las poliaminas por las células mononucleares da lugar a agentes tóxicos, como el amoníaco y el peróxido de hidrógeno, que pueden perjudicar la función de los linfocitos. Además in vitro, la acumulación de poliaminas en las células B se asocia con una mayor producción de factor reumatoide, y la incubación de estas células con metotrexato disminuye la capacidad de secretar inmunoglobulinas y factor reumatoide. Estos efectos se observan con altas

concentraciones in vitro de MTX y no puede traducirse en efectos in vivo.²⁹

El MTX inhibe la metilación del deoxyuridine monofosfato en deoxythymidine monofosfato por el timidilato sinteasa, dando lugar a un instrumento adicional para la interrupción de la síntesis del ADN y la proliferación de células anti-inflamatorias (Ver fig. N° 15). Este efecto se ha demostrado in vitro en humanos en células mononucleares de sangre periférica incubadas con bajas concentraciones de MTX. La interrupción del ciclo celular puede conducir a la apoptosis de las células mononucleares vía CD95 (APO-1/Fas) mecanismos dependientes e independientes del ligando.²⁹

Por lo tanto la inhibición de las reacciones de transmetilación puede conducir a la eficacia del MTX debido a sus mecanismos antiproliferativos y anti-inflamatorios. De la interrupción en la síntesis de ADN, ARN, aminoácidos y fosfolípidos resultan los efectos antiproliferativos, que puede estar mediado por la apoptosis celular. La disminución en los niveles de poliaminas puede regular una baja en la producción de agentes tóxicos y secreción de factor reumatoide, resultando en efectos anti-inflamatorios.²⁹

Teóricamente, las mencionadas características antiinflamatorias y antiproliferativas del MTX deberían hacerlo un potente inhibidor de la respuesta inmune que caracteriza a muchas de las enfermedades reumáticas.²⁹

El tratamiento con MTX ha demostrado modular las citoquinas monocíticas y linfocíticas y sus inhibidores. Además, de inhibir la secreción de IL-1 (citoquina proinflamatoria) e inducir la secreción del antagonista del receptor de la IL-1. Como una consecuencia del tratamiento



de este fármaco en cultivos de células de leucemia monoblástica, se ha corroborado su efecto sobre la disminución de la actividad inflamatoria del TNF- α . En cultivos de monocitos humanos se ha comprobado el efecto inhibidor que tiene sobre la producción y la secreción de la citoquina proinflamatoria IL-6. La reacción en cadena de polimerasa transcriptasa inversa se ha utilizado para estudiar los efectos del MTX sobre la expresión genética de citoquinas linfocíticas; demostrándose que aumenta la expresión genética de la citoquinas antiinflamatorias de las células T helper tipo 2 (IL-4 e IL-10) y disminuye la expresión genética de las citoquinas proinflamatorias del T helper tipo 1 (IL-2 e interferón- γ) en las células mononucleares periféricas de los pacientes con AR.²⁹

Las prostaglandinas y leucotrienos son importantes mediadores de la destrucción articular en la AR. El MTX ha demostrado modular las enzimas inflamatorias ciclooxigenasas y la lipoxigenasas y sus productos, las prostaglandinas y leucotrienos. La actividad del tromboxano B₂ y de la prostaglandina E₂ se redujo en la sangre de los pacientes con artritis reumatoide tratados con MTX en comparación con controles sanos. Este fármaco también reduce la síntesis de leucotrieno B₄ por los neutrófilos y demostró una disminución de los niveles totales del leucotrieno B₄ en plasma en pacientes con AR tratados con MTX semanal. Además de los posibles efectos directos sobre la ciclooxigenasa y la lipoxigenasa, el MTX ha demostrado ejercer un efecto inhibitorio sobre la quimiotaxis de los neutrófilos, lo cual puede resultar en una mayor reducción de estas enzimas en sitios de inflamación.²⁹

La destrucción del tejido en los sitios de la inflamación se cree que esta relacionada con el aumento de la síntesis y la actividad de las enzimas proteolíticas liberadas por las células inflamatorias, sobre todo en la AR. El tratamiento de MTX ha demostrado reducir la expresión genética de la colagenasa, la metaloproteinasa-1 (MMP-1) y estromelisina, y regular el alza de la expresión de inhibidor tisular de la metaloproteinasa-1 (TIMP-1). Además puede ejercer efectos directos sobre el ARNm de ciertas enzimas, como la colagenasa.²⁹

2.2.2.3. Absorción y Biodisponibilidad

A dosis bajas, el MTX puede administrarse por vía oral o parenteral (subcutánea o intramuscular), y la absorción es rápida, alcanzando un máximo de 1 a 2 horas (vía oral) y de 0,1 a 1 hora (administración parenteral). Las tasas de absorción de dosis bajas de MTX oral y parenteral (<15 mg/semana) son más o menos equivalente, pero cuando excede la dosis oral de 15 mg/sem, la absorción disminuye en un 30%. La absorción no se reduce por la ingesta concomitante de alimentos a excepción de la leche, que puede tener efectos inhibidores, pero la absorción puede reducirse en el marco de una patología intestinal, como la enfermedad inflamatoria intestinal o en condiciones de malabsorción.²⁹

Por la administración oral, el metotrexato se absorbe por el tubo digestivo y pasa por el hígado a través de la vena porta, mientras que por la vía parenteral pasa a través de la arteria hepática. Aunque no se ha estudiado de forma prospectiva en pacientes con AR que reciben tratamiento con MTX a largo plazo, la vía parenteral al parecer reduce

la hepatotoxicidad, este efecto se ha observado en un estudio retrospectivo, en el que hubo más elevaciones de las transaminasas a la vía oral en comparación con quienes recibieron sus dosis vía parenteral.²⁹

Cuarenta y un pacientes con artritis reumatoide que recibieron 10 mg/m² de MTX oral tenían una biodisponibilidad media del 70% (rango 40% a 100%). El tiempo de absorción media fue de 1,2 horas.²⁹

Las concentraciones en líquido sinovial se igualaron a los niveles séricos 4 horas después de la administración del MTX. Un estudio de dosis altas de metotrexato oral (dosis media de 30 mg/semana) mostraron que la biodisponibilidad media mejora mediante el fraccionamiento de la dosis cada 8 horas, en comparación con una dosis única (90% versus 76%). La farmacocinética del MTX subcutáneo es equivalente al intramuscular, la concentración sérica máxima se alcanza dentro de las 2 horas de la inyección por ambas vías. También hay una biodisponibilidad equivalente entre los comprimidos de administración oral y solución parenteral.²⁹

2.2.2.4. Distribución y Eliminación

El MTX se une de 50% a 60% a las proteínas plasmáticas y tiene una vida media de aproximadamente 6 horas. El MTX libre puede aumentar como resultado del desplazamiento de la albúmina por otras drogas altamente unidas a proteínas, como la aspirina, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), y las sulfonamidas.²⁹

El metotrexato tiende a acumularse en los líquidos del tercer espacio (por ejemplo, ascitis o derrame pleural) y puede resultar en una liberación prolongada y toxicidad.

Por lo tanto, generalmente no se recomienda a pacientes con acumulaciones de líquido recibir metotrexato.³⁰

La mayoría del MTX se excreta en la orina durante las primeras 12 horas después de la administración, excepto para el MTX que se ha intracelularmente poliglutaminado. El MTX sufre metabolismo hepático por la enzima aldehído oxidasa para formar el metabolito 7-hidroximetotrexato; este metabolito tiene una importancia desconocida en la AR. El MTX y sus metabolitos se excretan por el riñón por filtración glomerular y secreción tubular proximal, pero también sufre una reabsorción tubular distal.²⁹

Debido a la posibilidad de nefrotoxicidad, el metotrexato no se debe administrar, o sino a bajas dosis, en pacientes con insuficiencia renal. Los pacientes que reciben terapia con altas dosis de metotrexato deben ser hidratados y su orina alcalinizada antes de la administración para reducir los riesgos de toxicidad.³⁰

2.2.2.5. Dosis y Administración

MTX se encuentra disponible como tabletas de 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, y de 15 mg, y como una solución de 25 mg/ml, para la inyección subcutánea o intramuscular. La dosis inicial usualmente es de 5 a 10 mg administrados en una dosis semanal única. Una mayor frecuencia de administración se asocia con un aumento significativo del riesgo de toxicidad hepática, pero de vez en cuando, para mejorar la tolerabilidad, la dosis puede ser dividida en dos dosis y media cada 8 a 12 horas de diferencia. La dosis de MTX puede valorarse, generalmente cada 4 a 8 semanas a

³⁰ Stanton G, et al. Pharmacology and molecular mechanisms of antineoplastic agents for hematologic malignancies. eds. Hematology: Basic Principles and Practice. 5th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Churchill Livingstone; 2008:chap 56.



25 mg/semana, para alcanzar la respuesta clínica deseada. El MTX puede administrarse por vía oral a través de tabletas o, por vía parenteral, en soluciones; siendo esta última menos costosa. Debido a la biodisponibilidad variada y que parece disminuir con dosis más altas, una prueba con MTX parenteral es generalmente recomendada si los pacientes tienen la enfermedad activa a pesar de dosis oral de aproximadamente 20 mg/sem.²⁹

La administración concomitante de ácido fólico (1 a 3 mg/día) disminuye la frecuencia de toxicidades, incluida la mucositis, náuseas, alteraciones hematológicas, y las elevaciones de enzimas hepáticas, sin aparentemente interferir con la eficacia clínica. La administración de ácido fólico también disminuye la hiperhomocistinemia que los pacientes en tratamiento con MTX pueden desarrollar, y esto puede ser importante para ayudar a disminuir el riesgo cardiovascular ya elevado de los pacientes con AR. El ácido fólico a dosis bajas también se ha utilizado y puede reducir notablemente la toxicidad de la terapia con MTX sin interferir con la eficacia si se administra en dosis de 2,5 a 5 mg/semana y administrado no hasta 24 horas después de la dosis de MTX. Como el ácido fólico se encuentra ampliamente disponible y es menos costosa, es preferido por la mayoría de los clínicos.²⁹

Una revisión de Cochrane en donde la muestra total incluyó a 307 pacientes, de los cuales 147 fueron tratados con suplementos de folatos, de ellos 80 con ácido fólico y 67 con ácido fólico.; se observó una reducción del 79% en las reacciones adversas de la mucosa y efectos gastrointestinales para el ácido fólico. Para el ácido fólico, se produjo una reducción del 43%. Los efectos

secundarios hematológicos no pudieron ser analizados, dado que los detalles para cada uno de los suplementos no fueron documentados. No se observaron mayores diferencias entre dosis bajas o altas de ácido fólico o folínico. Por lo tanto, los resultados apoyan el efecto protector de los suplementos de folatos para reducir los efectos secundarios del MTX relacionados con la vía oral y el sistema gastrointestinal. Pero no se pudo determinar si el ácido fólico era diferente del ácido folínico.³¹

En terapia a dosis alta, el rescate con leucovorina es necesario para evitar una toxicidad significativa. La leucovorina es administrada de 12 a 24 horas después de que el MTX en dosis de entre 15 y 25 mg por vía intravenosa, intramuscular o por vía oral cada 6 horas hasta que disminuye la concentración de MTX.³⁰

2.2.2.6. Pacientes Geriátricos:

Los pacientes mayores de 65 años representan un subgrupo especial. Los perfiles farmacocinéticos cambian en las personas mayores, incluyendo la distribución de las drogas, debido a la disminución del flujo sanguíneo en los órganos diana y de la masa magra corporal, disminución del metabolismo hepático y disminución de la excreción renal. Los pacientes ancianos son más propensos a tener múltiples comorbilidades, polifarmacia, incumplimiento del tratamiento, aumento de riesgos de errores de dosificación, y limitado acceso a los medicamentos por razones económicas. En la práctica, se recomienda que las dosis iniciales sean bajas y ajustadas de acuerdo a la función

³¹ Ortiz Z, et al. Ácido fólico y ácido folínico para reducir los efectos secundarios en pacientes que reciben methotrexato para la artritis reumatoidea (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd.

renal (aclaramiento de Creatinina). Las recomendaciones son las siguientes: dosis inicial alrededor de 5 a 7.5 mg/semana y no debe exceder los 20 mg/semana. El ajuste de la dosis de acuerdo al aclaramiento de la Creatinina es: Cuando el aclaramiento de creatinina es de 61 a 80 ml/min, la dosis se reduce en un 25%, de 51 a 60 ml/min, la dosis se reduce en un 30%; de 10 a 50 ml/min, la dosis es reducirá en un 50% a 80%, y menos de 10 ml/min, el uso de MTX debe evitarse.²⁹

2.2.2.7. Reacciones Adversas

Según la OMS una “Reacción Adversa a un Medicamento” (RAM): Es la respuesta nociva e inesperada a un fármaco que tiene lugar cuando éste se administra en dosis utilizadas normalmente en seres humanos para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad, o para la modificación de una función fisiológica. La expresión «reacción adversa inesperada» se refiere a una reacción cuya naturaleza o gravedad no se corresponde con lo indicado en el prospecto o la autorización de comercialización del país en el que se produce la reacción o con lo que cabría esperar teniendo en cuenta las características del medicamento. Una reacción adversa grave es cualquier incidente médico que, a cualquier dosis utilizada normalmente en seres humanos: (1) Produzca la muerte; (2) Exija la hospitalización del paciente o prolongue la hospitalización de un enfermo ya hospitalizado; (3) Ocasione una discapacidad o incapacidad.¹⁴

Pese al temor inicial, cuando se administra el MTX una vez por semana en las dosis utilizadas para las enfermedades



reumáticas y con un seguimiento correcto, por lo general es bien tolerado.²⁹ Los síntomas gastrointestinales son los más frecuentes, pero la mielosupresión y la neumonitis son los más temidos. La elevación de las transaminasas puede indicar la toxicidad hepática. Las lesiones cutáneas, síntomas neurológicos, cambios en el metabolismo óseo, teratogenicidad y la hiperhomocisteinemia son otros ejemplos de los efectos adversos del metotrexato. La suplementación con ácido fólico es importante en la prevención de los síntomas dependientes del metabolismo del folato.¹⁵ Algunos efectos tóxicos del MTX (estomatitis, náuseas, depresión de la médula ósea) son dependientes de la dosis, parecen estar relacionados con la deficiencia de folatos, y responden a la administración concomitante de ácido fólico. Otras toxicidades parecen ser debido a alergias o idiosincrasia y en muchos casos requieren la interrupción del MTX (por ejemplo, neumonitis). Sin embargo otras, como la fibrosis y cirrosis hepática, parecen ser de carácter multifactorial y pueden depender de la presencia de factores de riesgos concomitantes, la dosis total y la frecuencia en la administración.²⁹

La diabetes mellitus, obesidad, hiperlipidemia y la psoriasis representan factores de riesgo adicionales de toxicidad hepática y los pacientes con estos trastornos subyacentes deben ser controlados más de cerca.³²

La administración de ácido fólico será de 1 mg/día con el objetivo de minimizar la toxicidad como en la mucositis oral y la disfunción hepática. El alcohol debe evitarse para prevenir la hepatotoxicidad. A falta de ingesta de alcohol y

³² Gonzalez E and Goodwin J. Musculoskeletal disorders. En Duthie: Practice of Geriatrics, 4th ed. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier; 2007.

enfermedad hepática subyacente, el metotrexato es generalmente bien tolerada por los adultos mayores. Las pruebas de laboratorio antes de la terapia con MTX incluyen un recuento sanguíneo completo y un panel químico, así como las serologías para hepatitis B y C y radiografía de tórax.³³

2.2.2.7.1. Efectos Adversos Gastrointestinales y Hepáticos

Los síntomas gastrointestinales, incluyendo la dispepsia, náuseas y anorexia, son comunes, se presentan en el 20% al 70% de los pacientes dentro del primer año de tratamiento. Estos síntomas pueden ser atenuados por la adición de ácido fólico o cambiando a un régimen parenteral. El riesgo de toxicidad hepática parece ser baja cuando el MTX se administra una vez por semana a los pacientes que se abstengan del consumo de alcohol y son monitoreados cuidadosamente, presentándose 1 caso por cada 1000 después de 5 años de uso. El consumo de alcohol, α 1-antitripsina, la obesidad mórbida, la diabetes o la hepatitis crónica B o C han sido implicados como posibles factores de riesgo de toxicidad por MTX.²⁹ Los factores de riesgo para la inducción de fibrosis hepática por el MTX se enumeran en el [Cuadro N° 04](#), la dosis, el consumo de alcohol y la enfermedad hepática preexistente son los más importantes. La dosis total, incremento de la dosis, intervalo entre las dosis y la duración de la terapia pueden

influir en el riesgo de presentar fibrosis hepática. La obesidad y la diabetes mellitus también pueden ser importantes factores de riesgo, ya que predisponen una EHNA (Esteato-Hepatitis No Alcohólica) y están relacionadas con la inducción del CYP2E1, esta fuerte asociación entre la EHNA y el MTX causan la lesión hepática durante una terapia a largo plazo, el tratamiento con dosis bajas disminuye la probabilidad de desarrollar la lesión. El aumento de la edad, el deterioro de la función renal, y el uso concomitante de ciertos medicamentos disminuyen la eliminación del MTX o facilitan su captación tisular por el desplazamiento del fármaco de las proteínas plasmáticas.³³

La posibilidad de que a bajas dosis (5 a 15 mg) de MTX, administrado una vez a la semana pueda causar fibrosis hepática es motivo de debate. Los datos disponibles son limitados por la falta de estudios controlados sobre la evaluación de los hallazgos histológicos del hígado; la falta de evaluación pre-tratamiento de la histología hepática es una deficiencia especialmente grave teniendo en cuenta la alta frecuencia de anormalidades en el hígado entre los pacientes con artritis reumatoide. La conclusión a la que se ha llegado es que los regímenes actuales pueden promover la fibrosis hepática, por lo menos a nivel ultraestructural,

³³ Mirowski G, Mark L. Oral Disease and Oral-Cutaneous Manifestations of Gastrointestinal and Liver Disease. En Feldman: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 9th ed. Philadelphia PA, USA: Saunders; 2010.

pero que los casos de enfermedad hepática clínicamente significativa son prácticamente desconocidos.³³

CUADRO N° 04 FACTORES DE RIESGO PARA FIBROSIS HEPÁTICA INDUCIDA POR METOTREXATO ³³		
FACTOR DE RIESGO	IMPORTANCIA	Consecuencias para la prevención
Edad	Riesgo aumenta en >60 años; posiblemente relacionadas con la reducción del aclaramiento renal y / o efecto biológico sobre la fibrogénesis	Cuidar el uso del MTX en gerontes
Dosis	Incremento de la Dosis	5-15 mg/sem. Es seguro
	Frecuencia de la Dosis	bolo semanal (pulso) más seguro que los horarios diarios
	Duración de la Terapia	Considerar biopsia hepática cada 2 años
	Dosis Acumulativa	Considerar biopsia hepática después de cada 2 g de MTX
Consumo de Alcohol	Riesgo incrementado con niveles diarios >15 g (1-2 tomas)	Evitar el uso del MTX o frenar el consumo de alcohol
Obesidad	Riesgo aumentado	Considerar pre-tratamiento e intervalos de biopsias hepáticas
Diabetes mellitus	Riesgo aumentado en personas obesas (DM tipo 2)	Considerar pre-tratamiento e intervalos de biopsias hepáticas
Enfermedad Hepática Preexistente	Gran aumento del riesgo, en particular relacionados con el alcohol, la obesidad y la diabetes mellitus	Pretratamiento biopsia hepática obligatoria
		Evite el metotrexato, o programar intervalo de biopsias según la gravedad de la fibrosis hepática, la dosis total y la duración de la terapia con Metotrexato
		Monitoreo de la bioquímica hepática durante la terapia
Enfermedad Sistémica	Posiblemente mayor riesgo en psoriasis que en la artritis reumatoide (puede depender de enfermedad hepática preexistente, la ingesta de alcohol)	Ninguno
Falla función Renal	Aumento del riesgo debido a la disminución en el aclaramiento	Reducir la dosis, una mayor precaución con el uso de Metotrexato
Otras Drogas	AINEs, vitamina A, y arsenico pueden incrementar el riesgo	Una mayor precaución con el uso; vigilar los pruebas de bioquímicas hepáticas

Las anomalías en las pruebas bioquímicas hepáticas son comunes entre los pacientes que

toman MTX, pero la fibrosis hepática avanzada en ocasiones puede desarrollarse en ausencia de tales anomalías. Del mismo modo, las náuseas, la fatiga y el dolor abdominal que se presentan como efectos adversos al tratamiento pueden no presentarse en pacientes con fibrosis hepática, y menos las complicaciones de la insuficiencia hepática o hipertensión portal, como la hemorragia por várices esofágicas. Pero puede presentarse un bazo firme, hepatomegalia, esplenomegalia y ascitis. Las pruebas de la bioquímica hepática son normales o muestran cambios inespecíficos, como elevaciones menores en suero de ALT y GGTP. En los casos más avanzados puede presentarse hipoalbuminemia, pero la elevación de bilirrubina sérica y trastornos de la coagulación son raros. La trombocitopenia puede presentarse en pacientes con cirrosis.³³

Los hallazgos histológicos del hígado a menudo se clasifican de acuerdo al sistema de Roenigk. En este sistema, los grados I y II indican una cantidad variable de esteatosis, pleomorfismo nuclear, y una actividad necroinflamatoria pero no fibrosis. Los grados superiores reflejan un grado creciente de fibrosis: grado IIIa, pocos tabiques; grado IIIb, fibrosis; y grado IV, cirrosis.³³

2.2.2.7.2. Efectos Adversos Hematológicos

La toxicidad de la médula ósea, en la mayoría de los casos, depende de la dosis y responde a la administración de ácido fólico. Puede presentarse, aunque raramente, pancitopenia, leucopenia, anemia y trombocitopenia. En una revisión por Gutiérrez-Ureña y colaboradores, se encontró que clínicamente la pancitopenia puede desarrollarse en el 1% al 2% de los pacientes con AR en tratamiento con MTX. En la toxicidad severa de la médula ósea que ponga en peligro la vida del paciente, puede ser tratada con ácido folínico (leucovorina) y, si fuera necesario, con el factor estimulante de colonias de granulocitos. Dado que la eliminación de MTX depende de los riñones, la disminución de la función renal puede precipitar la toxicidad de la médula ósea en pacientes que previamente estuvieran estables. Otros factores de riesgo incluyen la hipoalbuminemia, errores de dosificación y el uso concomitante de trimetoprim-sulfametoxazol.²⁹

2.2.2.7.3. Efectos Adversos Pulmonares

Cinco síndromes clínicos pulmonares se han asociado al tratamiento con MTX: neumonitis intersticial aguda (neumonitis por hipersensibilidad), fibrosis intersticial, edema pulmonar no cardiogénico (observados en tratamiento con dosis altas en malignidad aunque raros en AR), pleuritis y derrame

pleural, y nódulos pulmonares. El lapso de tiempo desde el inicio del tratamiento y la dosis acumulativa antes de la aparición de la toxicidad pulmonar varía desde 1 hasta 480 semanas y de 7,5 a 3600 mg de MTX. La enfermedad pulmonar inducida por MTX es rara y difícil de cuantificar, pero las estimaciones sugieren una incidencia de 3,9 casos por 100 pacientes-años con exposición al fármaco y una prevalencia de 2,1% a 5,5%.²⁹ Gran parte de la dificultad para definir la condición o el establecimiento de una verdadera incidencia se debe a la falta de signos clínicos, laboratoriales o radiológicos patognomónicos de la "neumonitis por metotrexato".³⁴

Las características clínicas pueden incluir dificultad para respirar, tos seca y fiebre. Los infiltrados intersticiales o alveolares en la radiografía de tórax y la hiper celularidad con predominio de linfocitos en el lavado broncoalveolar, se consideran compatibles con el diagnóstico. La diferenciación de que los síntomas sean debido a una patología subyacente son su inicio agudo o subagudo en pacientes previamente sanos que hayan comenzado el tratamiento con MTX (por lo menos dentro de los 8 meses).³⁴ Las causas infecciosas, incluidos los organismos oportunistas, siempre deben ser descartadas. Si

³⁴ Kavanaugh A, Broide D. Immunomodulators. En Adkinson: Middleton's Allergy: Principles and Practice, 7th ed. Philadelphia PA, USA: Mosby; 2008.

las evaluaciones de rutina para la infección, incluyendo los estudios de esputo, y para otras condiciones médicas no explican los síntomas pulmonares, se recomienda realizar una broncoscopia con lavado broncoalveolar y biopsia transbronquial. Si se sospecha toxicidad pulmonar por MTX, se le debe suspender, e iniciar el tratamiento de apoyo.²⁹ Los corticosteroides pueden reducir la duración o mejorar los síntomas de la neumonitis por MTX en algunos pacientes.³⁴

Algunos pacientes con toxicidad pulmonar retomaron con éxito el tratamiento con MTX, pero algunos médicos han informado una mortalidad del 50% de los pacientes que se retiraron. Los factores que parecen predisponer a la toxicidad pulmonar por MTX incluyen la edad, ocupación obrero, tabaquismo (en las mujeres), diabetes, enfermedad reumatoide pleuropulmonar y erupciones en la piel por el MTX.²⁹

2.2.2.7.4. Efectos Adversos Mucocutáneos

Las toxicidades mucocutáneas del MTX, que han sido reportadas ocurrieron en un tercio de los pacientes, son dosis dependiente y responden a la administración de folato. Los pacientes generalmente se quejan de ulceraciones orales menores; pero puede presentarse ulceraciones graves de la boca, el esófago, el intestino y la vagina especialmente en dosis altas.²⁹

2.2.2.7.5. Malignidades

La inducción de enfermedades malignas por MTX es una preocupación, y varios estudios han examinado esta cuestión con conclusiones contradictorias. Algunos informes de linfoma en pacientes con AR tratados con MTX han aparecido más recientemente. Debido a que la incidencia del linfoma esta aumentada en pacientes con AR de todos modos, estos informes son difíciles de interpretar. El caso de un papel causal del MTX no ha sido reforzado, sin embargo, muchos de estos casos han sido linfomas de células B del tipo comúnmente visto en asociación con inmunosupresión y regresionan después de la interrupción del MTX. No obstante, los beneficios potenciales del MTX para la mayoría de los pacientes con AR son muy superiores a estos riesgos estadísticamente pequeños.²⁹

2.2.2.7.6. Misceláneas

- **Metotrexato – Gripal:** Los pacientes que toman MTX pueden describir una sintomatología de tipo gripal, poco después de tomar su dosis semanal. Las náuseas, fiebre de bajo grado, mialgias y escalofríos son los signos más comunes de la llamada metotrexato-gripal. Estos efectos secundarios suelen responder a complementos con ácido fólico, disminuyendo la dosis, cambiando de vía

oral a parenteral, o cambiando la hora de la dosis (de modo que el paciente toma el MTX antes de acostarse).²⁹

- **Nodulosis:** El desarrollo, o el aumento, del número o tamaño de los nódulos reumatoides se han reportado en un 8% (prevalencia) de pacientes con artritis reumatoide tratados con MTX. La nodulosis puede ocurrir en pacientes con factor reumatoide negativo, y cuando la sinovitis esta bajo un control excelente. El mecanismo de esta formación de nódulos se ha sugerido que se debe a un aumento de la adenosina, que parece promover la formación de nódulos. Controversialmente, también se ha informado una disminución de los nódulos durante el tratamiento con MTX.²⁹
- **Vasculitis:** A pesar de la eficacia en el tratamiento de las vasculitis cutáneas asociadas con la AR, la vasculitis leucocitoclástica también se ha atribuido a la terapia con MTX.²⁹

2.2.2.7.7. Fertilidad, Embarazo y Lactancia

El MTX no parece afectar negativamente a la fertilidad femenina, pero puede causar esterilidad reversible en los hombres. Las mujeres y los hombres deben dejar el medicamento durante al menos 3 meses antes de intentar concebir, debido a su gran distribución

y la vida media larga en el hígado. El suplemento de ácido fólico es esencial antes de la concepción. El MTX se encuentra dentro de la categoría X de la FDA (Food and Drug Administration) y está contraindicada en el embarazo. Las mujeres en edad fértil que se consideran para la terapia de MTX deben buscar asesoría completa sobre los riesgos teratogénicos y comenzar un adecuado método anticonceptivo antes de iniciar el tratamiento. La toxicidad incluye anomalías en el feto, incluyendo el "síndrome de aminopterina" (múltiples anomalías craneofaciales, en extremidades y alteraciones del sistema nervioso central), pérdida del embrión, o la pérdida fetal. El MTX en altas dosis (1 mg/kg) es un abortivo eficaz. También está contraindicado durante la lactancia, ya que pequeñas cantidades se excretan en la leche materna.²⁹

2.2.2.7.8. Monitoreo

Un conjunto de orientaciones publicadas por la American College of Rheumatology (ACR) ofrece excelentes recomendaciones para iniciar y supervisar el tratamiento con MTX. Las reacciones adversas que deben controlarse son la mielosupresión, toxicidad hepática y toxicidad pulmonar. La evaluación inicial debe incluir un hemograma completo con plaquetas, radiografía de tórax del último año, la serología de hepatitis B y C en pacientes de alto riesgo, aspartato

aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT), albúmina y creatinina. La biopsia hepática antes de iniciar el MTX no se recomienda de forma rutinaria. La biopsia sólo se recomienda en pacientes que continúan teniendo alteraciones enzimáticas y para quienes la continuación del tratamiento con MTX es contemplada.²⁹

El monitoreo debe realizarse cada 4 a 8 semanas. La revisión de los sistemas y el examen físico deben incluir la vigilancia de los síntomas o signos de mielosupresión (fiebre, infección, hematoma y sangrado), toxicidad pulmonar (falta de aliento, tos, estertores), la intolerancia gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarrea), y linfadenopatías. Los parámetros de laboratorio que deben seguirse son un hemograma completo con plaquetas, AST o ALT, albúmina y creatinina.²⁹

Es importante tener en cuenta el estado de vacunación en todo paciente que vaya a utilizar MTX. Los pacientes con AR tienen una mayor incidencia de muerte por neumonía, y el MTX puede reducir la respuesta inmune a los antígenos del neumococo. Cualquier paciente en el que MTX va a ser utilizado por primera vez debe recibir la vacuna contra el neumococo. Cualquier paciente que ya está con MTX no debe recibir vacunas de virus vivos porque están en mayor riesgo de infecciones inducidas por la vacuna.²⁹

2.2.2.8. Suplemento Folatos en la terapia con MTX en AR

2.2.2.8.1. Efectos adversos y la Suplementación con Folatos

A pesar de su eficacia como agente modificador de la enfermedad, la probabilidad de interrupción de la terapia con MTX al año después de iniciar el tratamiento es del 30%. Siendo el factor principal que influye en la decisión de interrumpir la droga la aparición de efectos adversos. Estos pueden dividirse en secundarios menores, tales como úlceras orales e intolerancia gastrointestinal; y en efectos secundarios mayores, sobre todo la toxicidad en la médula ósea y anomalías en las pruebas de función hepática. Es probable que al menos algunos de estos efectos secundarios se deban a su acción como antagonismo del folato, y varias otras, incluyendo la intolerancia gastrointestinal, citopenias y alopecia, los cuales son similares a los observados en pacientes con estados de deficiencia de folato. Además, la deficiencia de folato se reconoce como un factor de riesgo para la toxicidad por MTX. Las reservas intracelulares de folato se reducen en los pacientes con AR tratados con MTX. La elevación del volumen corpuscular medio (VCM) eritrocitario se asocia con toxicidad por MTX y algunos autores lo consideran como un factor de predicción de toxicidad incipiente.⁹ Si bien hay una base teórica para el uso de suplementos de ácido fólico para reducir los



efectos adversos, aún no existe un consenso sobre el uso de suplementos de ácido fólico en pacientes que toman dosis bajas de MTX.⁹ Existen guías que sugieren la administración de ácido fólico (1 a 3 mg por día) o ácido folínico (2.5 a 5 mg administrados 12 a 24 horas después del metotrexato/semana), con lo cual se ha evidenciado una disminución en los efectos adversos del MTX, lo cual ha permitido administrar 20 a 30 mg de MTX por semana cuando sea necesario. La mayoría de los datos sugieren que el MTX es más efectivo a dosis de 17.5 a 30 mg por semana, pero la absorción oral puede ser altamente variable. Por lo tanto, la respuesta al fármaco no puede ser la óptima, por lo que la vía subcutánea o la intramuscular son las indicadas.⁴

Los primeros ensayos sobre los suplementos de ácido fólico en los pacientes con AR tratados con MTX se realizaron en la década de los 90. En cada uno de los dos ensayos, la toxicidad del MTX fue medida por una escala de toxicidad diseñada por los mismos autores. Se obtuvo una reducción significativa a los 6 y 12 meses, respectivamente, en los pacientes que recibieron suplemento de ácido fólico en una dosis de 1 mg por día en el primer ensayo, y entre 5 a 27,5 mg por semana en el segundo, no hubo una diferencia significativa sobre el beneficio obtenido respecto a ambas dosis.⁹

Un meta-análisis evaluó los beneficios de la suplementación con ácido fólico o ácido folínico pudo incluir sólo estos dos ensayos en el análisis del ácido fólico. Se demostró una reducción significativa en las probabilidades de efectos adversos sobre las mucosas y el sistema gastrointestinal (GI) (odds ratio 0,21, 95% de intervalo de confianza 0,10 a 0,44) en los pacientes que recibieron suplementos con ácido fólico. No hubo datos suficientes para demostrar un efecto sobre citopenias o anormalidades de las enzimas hepáticas.⁹

De la misma manera, una meta-análisis de cinco ensayos evaluó el uso del ácido folínico; se demostró una reducción en los efectos advesos GI y sobre la mucosa. Sin embargo, estos beneficios se pierden cuando las dosis de ácido folínico son superiores a 5 mg por semana.⁹

En un ensayo randomizado, el ácido fólico y el ácido folínico fueron directamente comparados, con 434 pacientes tratados con Metotrexato por más de 48 semanas en los Países Bajos. Ambos, el ácido fólico (en dosis de 1 mg diario) y el ácido folínico (en 2.5 mg por semana), redujeron significativamente las tasas de abandono del tratamiento con MTX. No hubo una diferencia en el beneficio entre los dos suplementos de folato. En este ensayo, la diferencia en las tasas de continuación al tratamiento con MTX entre los grupos que recibieron placebo y folato se correlacionaron

con las elevaciones de las transaminasas en el grupo del placebo. En contraste, al meta-análisis de la suplementación con folatos, en este estudio no se evidencia una disminución en los síntomas gastrointestinales tales como náuseas o estomatitis.⁹

Las células que se dividen rápidamente, como las células en la médula ósea, son sensibles a la deficiencia de folato; por lo que los suplementos de folato podrían reducir el riesgo de citopenias inducidas por el MTX. La leucopenia se encontró sólo en nueve de los 434 pacientes con AR tratados con MTX en dosis de entre 7,5 y 25 mg por semana. De éstos, dos estaban tomando placebo, cuatro estaban con ácido fólico y tres con ácido folínico. En los pacientes que presentaron efectos adversos hematológicos fue necesaria la retirada del MTX en tres pacientes (dos con placebo, uno con ácido fólico). Una serie retrospectiva ha asociado a relacionado al MTX y la toxicidad hematológica con la deficiencia de folato. Sin embargo, estudios prospectivos han incluido un número insuficiente de pacientes para detectar un efecto protector de la suplementación con ácido fólico.⁹

2.2.2.8.2. ¿Los Suplementos de Folato reducen la efectividad del MTX?

Existe un riesgo teórico en que el suplemento de ácido fólico pueda reducir la eficacia del MTX en el tratamiento de la AR. El meta-análisis de Ortiz et al. no demostró diferencias significativas en los parámetros de la enfermedad activa cuando se comparó al placebo y al ácido fólico.⁹ En estudios posteriores, sin embargo, la dosis final del MTX fue mayor en los pacientes que tomaban ácido fólico, lo que sugiere que se necesita un aumento en la dosis para conseguir la misma respuesta al medicamento.^{7, 8} También se ha postulado que la co-administración de ácido fólico puede permitir el uso de dosis más altas de MTX al disminuir sus efectos adversos y mejorar la tolerabilidad.⁴

Independientemente de la explicación, la suplementación con ácido fólico permite un 83% de los pacientes continuar con MTX a las 48 semanas, en comparación con sólo el 62% de los que recibieron MTX solo.⁹

Los hallazgos encontrados en la 2 phase III randomized controlled trials de leflunomida en el cual el MTX fue usado como comparador, sugieren que la efectividad del MTX se ve comprometida con la administración concomitante de suplemento con ácido fólico. Los resultados sugieren que los pacientes con tratamiento de MTX +AF presentan una

reducción en un 15 al 21% en alcanzar un ACR 20% a las 52 semanas, en comparación con los que no recibieron suplementos. Sin embargo, el mismo estudio concluye en que los resultados de estos análisis de datos deberían ser considerados como “generadores de hipótesis” para futuros estudios sobre los efectos del ácido fólico sobre la eficacia del MTX en pacientes con AR.

2.2.2.9. Interacciones Farmacológicas y Contraindicaciones

2.2.2.9.1. Interacciones Farmacológica

Los medicamentos que se conocen como hepatotoxinas, como la Sulfazalacina, la leflunomida y la azatioprina, pueden potenciar la toxicidad hepática cuando se utilizan en combinación. Los ácidos orgánicos, tales como las sulfonamidas, salicilatos, AINEs, penicilina G, piperacilina y probenecid, inhiben competitivamente la secreción tubular, lo que retrasa la clearance del MTX. El MTX también sufre reabsorción tubular distal, que puede ser aumentada mediante la adición de HCQ y bloqueada por la adición de ácido fólico. Las drogas que afectan la función renal deben ser utilizadas con precaución debido a que la disminución del clearance renal del MTX aumenta el riesgo de toxicidad. La Trimetoprim-sulfametoxazol debería evitarse o utilizarse con extrema precaución debido a su posible toxicidad hematológica en combinación con el MTX. Los mecanismos para esta toxicidad

incluyen un efecto antifolato aditivo procedente de trimetoprim, una disminución del clearance del MTX debido a la inhibición de la secreción tubular por el sulfametoxazol y una alteración en la unión a proteína del MTX en plasma. Los AINEs pueden aumentar los niveles de MTX al desplazarlos de su unión a las proteínas plasmáticas y limitar la secreción tubular. Las dosis bajas de aspirina para la profilaxis cardiovascular no es probable que sean de preocupación. La Probenecid se debe evitar, ya que inhibe la secreción tubular de MTX.²⁹

En cuanto a su combinación con otros DMARDs, una revisión de Cochrane de un total de 19 ensayos (2025 pacientes) de 6.938 citas fue agrupada por el tipo de pacientes asignados al azar. De los ensayos en pacientes que tomaron DMARD no mostraron una ventaja significativa aquellos que tomaron una terapia combinada con MTX frente a la monoterapia con MTX; los retiros por falta de eficacia o toxicidad fueron similares en ambos grupos. Se reportaron reducciones significativas del dolor y mejoría de la función física en el grupo de combinación con MTX, pero sólo en aquellos que tuvieron una respuesta inadecuada a la monoterapia al MTX. Por lo tanto se concluye que, cuando el equilibrio de la eficacia y la toxicidad se toman en cuenta, el nivel moderado de la evidencia de esta revisión sistemática

mostró una, no estadísticamente, ventaja de la combinación versus la monoterapia con MTX.¹⁸

2.2.2.9.2. Contraindicaciones

El MTX no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave, pulmonar o hepática, supresión de médula ósea preexistente, enfermedad hepática alcohólica, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), y el embarazo o la lactancia. En la mayoría de los casos, los pacientes que desean continuar el consumo de alcohol no deben ser tratados con MTX. La insuficiencia renal leve a moderada es una contraindicación relativa, y el uso de MTX en estos pacientes pueden requerir un control de toxicidad rigurosa.²⁹

CAPÍTULO III: VARIABLES Y DEFINICIONES OPERACIONALES

3.1. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES:

VARIABLES	INDICADORES	CATEGORIAS	ESCALA
Edad	Años	1. 25 – 35 2. 36 – 45 3. 46 – 59 4. > 60	Intervalos
Sexo	Fenotipo	1. Masculino 2. Femenino	Nominal
Artritis Reumatoide	Año	1. 2008 2. 2009 3. 2010 4. 2011 5. 2012	Nominal
Factor Reumatoide	Resultado	1. FR positivo 2. FR negativo 3. No se hizo	Nominal
Medicamento Prescripto	AINEs	1. Si 2. No	Nominal
	Corticoides	1. Si	Nominal

		2. No	
	Metotrexato	1. Si 2. No	Nominal
	Antimalaricos	1. Si 2. No	Nominal
	Sulfazalasin	1. Si 2. No	Nominal
	Etarnecept	1. Si 2. No	Nominal
	Infliximab	1. Si 2. No	Nominal
	Rituximab	1. Si 2. No	Nominal
	Azatioprina	1. Si 2. No	Nominal
	Leflunomida	1. Si 2. No	Nominal
	Otros	1. Si 2. No	Nominal
Pacientes en tratamiento con MTX	Suplemento con Ácido Fólico	1. Si 2. No	Nominal
Metotrexato	Dosis Inicial	1. 2.5 2. 5.0 3. 7.5 4. 10 5. 12.5 6. 15 7. 17.5	Nominal

	Dosis de Mantenimiento	1. 5.0 2. 7.5 3. 10 4. 12.5 5. 15 6. 17.5 7. 20	Nominal
Tiempo de Adherencia al Tratamiento	Meses	1. 1 – 3 2. 4 – 6 3. 7 – 12 4. 13 – 24 5. > 24	Intervalos
EFECTOS ADVERSOS DE LA TERAPIA MTX + AF			
Alteraciones Gastro-intestinales	Intolerancia Gastrointestinal (Nauseas, vómitos, diarrea)	1. Si 2. No	Nominal
	Dispepsia	1. Si 2. No	Nominal
	Anorexia	1. Si 2. No	Nominal
Alteraciones Hematológicas	Anemia	1. Si 2. No	Nominal
	Leucopenia	1. Si 2. No	Nominal
	Trombocitopenia	1. Si 2. No	Nominal
Alteraciones Hepáticas	TGO	1. Alterado 2. No Alterado	Nominal
	TGP	1. Alterado 2. No Alterado	Nominal

	Hipoalbuminemia	1. Si 2. No	Nominal
	Biopsia Hepatica		Nominal
	Se realizó	1. Si 2. No	
	* Resultado	1. Patológica 2. No patológica	
Alteraciones Pulmonares	Neumonitis Intersticial Aguda	1. Si 2. No	Nominal
	Fibrosis Intersticial	1. Si 2. No	Nominal
	Edema Pulmonar No Carcinogénico	1. Si 2. No	Nominal
	Pleuritis y Derrame Pleural	1. Si 2. No	Nominal
	Nódulos Pulmonares	1. Si 2. No	Nominal
	Alteraciones Muco-cutáneas	Ulceras orales	1. Si 2. No
Otras Alteraciones (Linfomas, Sínd de MTX-Gripal, Nodulosis, Vasculitis Leucoclasticas)	Presentó	1. Si 2. No	Nominal

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

4.1. DISEÑO:

El presente estudio es de tipo observacional, retrospectivo y de corte transversal.

Es observacional, porque el factor de estudio no es controlado por el investigador, se limita a observar y medir.

Es retrospectivo, porque el inicio es posterior a los hechos estudiados y los datos se recogen de archivos.

Es correlacional: Describe relaciones entre dos o más variables en un momento determinado. Se trata también de descripciones, pero no de variables individuales sino de sus relaciones, sean éstas puramente correlacionales o relaciones causales.

Es transversal, debido a que el sujeto en investigación representa un momento en el tiempo.

4.2. ÁMBITO DE ESTUDIO:

El presente trabajo de investigación se realizó en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de la Ciudad de Tacna, a través de la revisión de historias clínicas de pacientes diagnosticados con Artritis Reumatoide y tratados con metotrexato, entre los años comprendidos del 2008 al 2012, quienes cuenten con expediente clínico y laboratorio completo.

El Hospital III Daniel Alcides Carrión, inició su funcionamiento en el año 1991, como Hospital II Calana brindando servicio de consulta externa en las especialidades básicas de Medicina General, Pediatría, Nefrología y Rehabilitación, posteriormente en el año 1992 extiende su cobertura con la implementación de Hospitalización y Emergencia, ajustándose a las necesidades de la población asegurada de Tacna, ampliando su infraestructura así como equipamiento biomédico.

En el año 1998 es elevado a Nivel III mediante Resolución de Presidencia Ejecutiva N° 253-PE-IPSS-1998 denominándole posteriormente como Hospital III Tacna: “DANIEL ALCIDES CARRIÓN”, en reconocimiento al mártir de la medicina peruana.

Finalmente con Resolución de Presidencia Ejecutiva N° 201-PE-EsSalud-2004, se desactiva las Gerencias Departamentales y se crean las Redes Asistenciales, elevando al Hospital III Daniel Alcides Carrión en: Hospital Base de la Red Asistencial Tacna.

Actualmente el Hospital III Daniel Alcides Carrión viene brindando atención a más de 70,000 asegurados, que representan el 39% de la población de nuestra ciudad.

4.3. POBLACIÓN:

La población en estudio estuvo comprendida por 1008 individuos diagnosticados con artritis reumatoide en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de la Ciudad de Tacna entre el año 2008 – 2012.

4.4. MUESTRA:

De la población en estudio se obtuvo una muestra a conveniencia con los pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide del Hospital III Daniel Alcides Carrión de la Ciudad de Tacna entre el año 2008 – 2012, que

contaban con historias clínicas y laboratoriales completas y que además cumplían con todos los criterios de inclusión y exclusión.

4.5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:

4.5.1. Criterios de Inclusión

- Pacientes diagnosticados con Artritis Reumatoide.
- Pacientes que hayan recibido tratamiento con metotrexato como parte de la terapia antirreumática.
- Pacientes que recibieron metotrexato de manera regular sin periodos de interrupción, que no sean debidos a los efectos adversos al tratamiento con metotrexato.
- Ambos géneros.
- Pacientes con más de dos controles de la terapia con metotrexato por el consultorio externo de reumatología.
- Pacientes con controles solamente en el establecimiento de salud en estudio.
- Pacientes con historias clínicas y laboratoriales completas.

4.5.2. Criterios de Exclusión

- Pacientes con diagnósticos erróneos.
- Pacientes que reciban otro tratamiento para el control de la Artritis Reumatoide que no incluya al metotrexato.
- Pacientes que recibieron irregularmente la terapia con metotrexato.
- Pacientes quienes hayan asistido sólo a una consulta por el consultorio externo de reumatología.

- Pacientes que, además, presentan controles de la terapia con metotrexato en cualquier otro establecimiento de salud.
- Pacientes con historias clínicas y laboratoriales incompletas.
- Pacientes con enfermedades concomitantes que alteren los resultados, entendiéndose patologías que produzcan alteraciones gastrointestinales, alteraciones hematológicas, hepatotoxicidad, o afección pulmonar.

4.6. INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

4.6.1. Ficha de Recolección de Datos: instrumento en donde registraremos la información necesaria para la ejecución del presente estudio.

4.6.2. Revisión de Historias: para determinar las reacciones adversas presentadas tras la administración de metotrexato más ácido fólico, en pacientes diagnosticados con artritis reumatoide.

4.7. PROCESAMIENTO ESTADÍSTICO DE LOS DATOS:

Los datos fueron sometidos a un análisis estadístico bajo el siguiente procedimiento:

- Almacenamiento en una hoja de Base de Datos con el programa Microsoft Excel, versión XP.
- Procesamiento con el programa estadístico SPSS, versión 15.

4.8. PROCESO DE CAPTACIÓN DE LA INFORMACIÓN

- Se utilizó una ficha de Recolección de Datos (Anexo 1), en la cual figuran las variables de estudio.

- Teniendo elaborada nuestra ficha de Recolección de Datos y delimitada nuestra población a estudiar, se procederá al llenado de la misma, basada en la historia clínica de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.
- Se extrajo toda la información de las Fichas de Recolección de Datos, hacia la base de datos en el programa Microsoft Excel, versión XP, de donde se hizo las respectivas tabulaciones estadísticas con el programa estadístico SPSS, versión 15, para finalmente ser colocadas en tablas y gráficas para su presentación.
- Luego se realizó el análisis estadístico de cada uno de los cuadros resultantes y el informe final utilizando el procesador Microsoft Word, versión XP.



CAPÍTULO V

RESULTADOS DEL ESTUDIO

TABLA N° 01

**DISTRIBUCIÓN POR GRUPO ETÁREO Y SEXO DE LOS PACIENTES
 CON ARTRITIS REUMATOIDE TRATADOS CON METOTREXATO
 EN EL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE LA
 CIUDAD DE TACNA EN EL PERIODO 2008-2012**

		Sexo					
		Masculino		Femenino		Total	
		n	%	n	%	n	%
Grupo Etáreo (años)	25 - 35	1	4.8%	3	4.6%	4	4.7%
	36 - 45	4	19.0%	9	13.8%	13	15.1%
	46 - 59	3	14.3%	27	41.5%	30	34.9%
	> 60	13	61.9%	26	40.0%	39	45.3%
	Total	21	100.0%	65	100.0%	86	100.0%

Fuente: Historias clínicas del Hospital III Daniel Alcides Carrión de la Ciudad de Tacna

En la Tabla N° 01, sobre Grupo Etáreo, observamos que el mayor número de varones se encuentran con edades > 60 años (61.9%), mientras que en el caso de las mujeres la mayoría cursa entre los 46 a 59 años (41.5%).

TABLA N° 02

**FRECUENCIA DE DIAGNÓSTICOS DE ARTRITIS REUMATOIDE POR
AÑOS DE LOS PACIENTES EN TRATAMIENTO CON METOTREXATO
EN EL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE LA
CIUDAD DE TACNA EN EL PERIODO 2008-2012**

		n	%
Año de Diagnóstico – X = 17.2	2,008	24	27.9%
	2,009	10	11.6%
	2,010	11	12.8%
	2,011	15	17.4%
	2,012	26	30.2%
	Total	86	100.0%

Fuente: Historias clínicas del Hospital III Daniel Alcides Carrión de la Ciudad de Tacna

En la Tabla N° 02, con respecto al año en el que fueron diagnosticados los pacientes con Artritis Reumatoide que estuvieron en tratamiento con metotrexato, se obtuvo un promedio de 17.2 pacientes por año, con elevaciones en la frecuencia en el año 2012 (30.2%, n = 26) y el año 2008 (27.9%, n = 24). El menor número de los casos estudiados se presentó en el año 2009 (11.6%, n = 10)

TABLA N° 03

**FACTOR REUMATOIDE EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON
ARTRITIS REUMATOIDE TRATADOS CON METOTREXATO EN
EL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE LA
CIUDAD DE TACNA EN EL PERIODO 2008-2012**

		n	%
Artritis Reumatoide	Factor Reumatoide Positivo	55	64.0%
	Factor Reumatoide Negativo	23	26.7%
	Sin estudio	8	9.3%
	Total	86	100.0%

Fuente: Historias clínicas del Hospital III Daniel Alcides Carrión de la Ciudad de Tacna

La mayor parte de los pacientes (n = 55), equivalente al 64%, presentaron Artritis Reumatoide – Factor Reumatoide Positivo.

El 26.7% fueron diagnosticados como Artritis Reumatoide – Factor Reumatoide Negativo (n = 23).

Mientras que el 9.3% (n = 8) de los pacientes no se les realizó la prueba de factor reumatoide.

TABLA N° 04

**TIPOS DE MEDICAMENTOS PRESCRIPTOS EN LOS PACIENTES
 DIAGNOSTICADOS CON ARTRITIS REUMATOIDE TRATADOS CON
 METOTREXATO EN EL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓN
 LA CIUDAD DE TACNA EN EL PERIODO 2008-2012**

		n	%
Medicamento Prescripto	Metotrexato	86	100.0%
	Corticoides	79	91.9%
	AINE	73	84.9%
	Antimalaricos	16	18.6%
	Sulfazalasina	14	16.2%
	Leflunomida	6	7.0%
	Infliximab	2	2.4%
	Azatioprina	2	2.3%
	Rituximab	1	1.2%
	Penicilamida	1	1.2%
	Total	86	100.0%

Fuente: Historias clínicas del Hospital III Daniel Alcides Carrión de la Ciudad de Tacna

El 100% (n = 86) de los pacientes recibieron metotrexato; simultáneamente usaron corticoides el 91.9% (n = 79) y los AINEs el 84.9% (n = 73) del total de pacientes.

Los antimalaricos fueron prescritos al 18.6% (n = 16) de los pacientes. Mientras que la sulfazalasina a un 16.2% (n = 14) y la leflunomida a un 7% (n = 6).

El 2.4% de los pacientes recibieron infliximab (n = 2), a un mismo número se le administró azatioprina (2.4%; n = 2)



El rituximab y la penicilamida fueron los medicamentos menos prescritos, 1.2% para ambos (n = 1 en cada uno)

TABLA N° 05

**DOSIS INICIAL Y DE MANTENIMIENTO DEL METOTREXATO EN
 PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON ARTRITIS REUMATOIDE EN
 TRATAMIENTO CON METOTREXATO EN EL HOSPITAL III
 DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE LA CIUDAD DE
 TACNA EN EL PERIODO 2008-2012**

		n	%
Dosis Inicial de Metotrexato (mgr/sem) $\bar{X} = 11.6$	2.5	1	1.2%
	5.0	8	9.3%
	7.5	4	4.7%
	10.0	18	20.9%
	12.5	7	8.1%
	15.0	47	54.7%
	17.5	1	1.2%
	Total	86	100.0%
Dosis de Mantenimiento de Metotrexato (mgr/sem) $\bar{X} = 13.9$	5.0	3	3.5%
	7.5	5	5.8%
	10.0	8	9.3%
	12.5	4	4.7%
	15.0	60	69.8%
	17.5	4	4.7%
	20.0	2	2.3%
	Total	86	100.0%

Fuente: Historias clínicas del Hospital III Daniel Alcides Carrión de la Ciudad de Tacna

El promedio de dosis de inicio del metotrexato fue de 11.6 mgr/sem. La mayoría de los pacientes, el 54.7% (n = 47), recibieron una dosis inicial de 15 mgr/sem.

Seguido por el 20.9% (n = 18), a los que se le prescribió la dosis inicial de 10 mgr/sem.

Sólo al 1.2% (n = 1) se le administró la dosis inicial más baja, 2.5 mgr/sem.

Al 1.2% (n = 1) se le prescribió la dosis inicial más alta, 17.5 mgr/sem.

El promedio de la dosis de mantenimiento fue de 13.9 mgr/sem. La dosis de mantenimiento más frecuente fue de 15 mgr/sem, para un 69.8% (n = 60) de pacientes. El 9.3% (n = 8) recibió una dosis de 10 mgr/sem.

La dosis de mantenimiento menos frecuente fue de 20 mgr/sem, la cual se administró a un 2.3% del total de casos (n = 2)

La dosis de mantenimiento más baja, 5 mgr/sem, fue para un 3.5 % (n = 3)

TABLA N° 06

**DISTRIBUCIÓN DE ACUERDO A LA SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDO
FÓLICO EN LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON ARTRITIS
REUMATOIDE TRATADOS CON METOTREXATO EN EL
HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE LA
CIUDAD DE TACNA EN EL PERIODO 2008-2012**

		n	%
Dosis de Acido Folico	No recibio	27	31.4%
	Recibio	59	68.6%
	Total	86	100.0%

Fuente: Historias clínicas del Hospital III Daniel Alcides Carrión de la Ciudad de Tacna

El 68.6% (n = 59) de los pacientes recibieron suplemento con ácido fólico durante el tratamiento con metotrexato.

Al 31.4% (n = 27) de los pacientes no se les prescribió ácido fólico.

TABLA N° 07

**TIEMPO DE ADHERENCIA AL TRATAMIENTO CON METOTREXATO
 EN LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON ARTRITIS
 REUMATOIDE EN EL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES
 CARRIÓN DE LA CIUDAD DE TACNA
 EN EL PERIODO 2008-2012**

		n	%
Tiempo de Adherencia al Tratamiento $\bar{X} = 14.12$	1 a 3 meses	10	11.6%
	4 a 6 meses	22	25.6%
	7 a 12 meses	21	24.4%
	13 a 24 meses	18	20.9%
	más de 24 meses	15	17.4%
	Total	86	100.0%

Fuente: Historias clínicas del Hospital III Daniel Alcides Carrión de la Ciudad de Tacna

Se encontró que el promedio de tiempo de adherencia al tratamiento fue de 14.12 meses.

La mayor parte de los pacientes (25.6%; $n = 22$), que recibieron tratamiento con metotrexato presentaron una adherencia al tratamiento entre 4 a 6 meses.

Seguido por un 24.4% ($n = 21$) de los pacientes que se ubicaron en el intervalo de 7 a 12 meses.

Sólo una 11.6% ($n = 10$) de los casos se ubicó en el intervalo de 1 a 3 meses.

TABLA N° 08

**NÚMERO DE REACCIONES ADVERSAS AL TRATAMIENTO CON
METOTREXATO PRESENTADO POR LOS PACIENTES
DIAGNOSTICADOS CON ARTRITIS REUMATOIDE EN EL
HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE LA
CIUDAD DE TACNA EN EL PERIODO 2008-2012**

		N	%
Reacciones Adversas al Tratamiento con Metotrexato	Ninguna	54	62.8%
	1	26	30.2%
	2	5	5.8%
	3	1	1.2%
	Total	86	100.0%

Fuente: Historias clínicas del Hospital III Daniel Alcides Carrión de la Ciudad de Tacna

El 37.2% (n = 32) de los pacientes en tratamiento con metotrexato presentaron alguna reacción adversa al tratamiento.

De los cuales el 30.2% (n = 26) tuvo 1 reacción adversa; el 5.8% (n = 5) al menos 2 reacciones adversas y solo el 1.2% (n = 1) 3 reacciones adversas al tratamiento con metotrexato.

Mientras que el 62.8% (n = 54) no presentaron reacciones adversas a la administración de metotrexato.

TABLA N° 09

**REACCIONES ADVERSAS AL TRATAMIENTO CON METOTREXATO
PRESENTADO POR LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON
ARTRITIS REUMATOIDE EN EL HOSPITAL III DANIEL
ALCIDES CARRIÓN DE LA CIUDAD DE TACNA
EN EL PERIODO 2008-2012**

	n	%	Promedio de tiempo de aparición (meses)
Dispepsia	22	25.6%	4
Intolerancia	4	4.7%	7
Anorexia	1	1.2%	3
Anemia	6	7%	12.5
Alteración de las transaminasas	5	5.8%	17.4
Otras	0	0%	0

Fuente: Historias clínicas del Hospital III Daniel Alcides Carrión de la Ciudad de Tacna

Observamos que la reacción adversa más frecuente fue la dispepsia en el 25.6% (n = 22) de los casos, con un promedio de aparición de 4 meses. Seguido por la anemia con el 7% (n = 6) y la alteración de las transaminasas con el 5.8% (n = 5)

Con respecto al promedio del tiempo de aparición de las reacciones adversas, la anorexia y la dispepsia se presentaron a los 3 y 4 meses, respectivamente, de iniciado el tratamiento. Mientras que la anemia se presentó a los 12.5 meses y las alteraciones de las transaminasas a los 17.4 meses.

TABLA N° 10

**EFECTOS ADVERSOS PRESENTADOS DE ACUERDO A SEXO Y
 GRUPO ETÁREO EN LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON
 ARTRITIS REUMATOIDE EN TRATAMIENTO CON METOTREXATO
 EN EL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE LA CIUDAD
 DE TACNA EN EL PERIODO 2008-2012**

		REACCIONES ADVERSAS						p
		No presentaron		Si presentaron		Total		
		N	%	N	%	N	%	
Sexo	Masculino	16	76.2%	5	23.8%	21	100.0%	0.144
	Femenino	38	58.5%	27	41.5%	65	100.0%	
Grupo Etáreo (años)	25 - 35	3	75.0%	1	25.0%	4	100.0%	0.467
	36 - 45	10	76.9%	3	23.1%	13	100.0%	
	46 - 59	16	53.3%	14	46.7%	30	100.0%	
	> 60	25	64.1%	14	35.9%	39	100.0%	

Fuente: Historias clínicas del Hospital III Daniel Alcides Carrión de la Ciudad de Tacna

En la Tabla N° 10; observamos que entre los varones la mayoría, representado por el 76.2% (n = 16), no presentaron reacciones adversas, en comparación con el 23.8% (n = 5) que si las presentaron. En el grupo de las mujeres el 58.5% (n = 38) no presentaron reacciones adversas al tratamiento, mientras que un 41.5% (n = 27) tuvieron alguna reacción adversa. No encontrándose una relación estadísticamente significativa entre el sexo y la aparición de reacciones adversas ($p > 0.05$)

En cuanto a la edad, de los pacientes en el grupo etáreo comprendido entre los 25 a 35 años el 75% (n = 3) no presentaron reacciones adversas mientras que el 25% (n = 1) si los presentaron. Los pacientes entre los 36 a 45 años: el 76.9% no tuvieron complicaciones con el tratamiento en comparación con el 23.1% (n = 3). En el grupo etáreo de 46 a 59 años, la mayor cantidad no presentó reacciones adversas, el 53% (n = 16), solo el 46.7% las tuvieron. Los pacientes > de 60 años en su mayoría, equivalente a 64.1% (n = 25), tampoco presentaron reacciones



adversas, sólo el 35.9% tuvieron complicaciones con respecto al tratamiento. Las diferencias entre grupo etáreo no fueron estadísticamente significativas ($p > 0.05$)

TABLA N° 11

RELACIÓN ENTRE EL FACTOR REUMATOIDE Y LA APARICIÓN DE EFECTOS ADVERSOS EN LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON ARTRITIS REUMATOIDE EN TRATAMIENTO CON METOTREXATO EN EL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE LA CIUDAD DE TACNA EN EL PERIODO 2008-2012

		REACCIONES ADVERSAS						p
		No Presentaron		Si Presentaron		Total		
		N	%	N	%	N	%	
Artritis Reumatoide	Factor Reumatoide Positivo	31	56.4%	24	43.6%	55	100.0%	0.172
	Factor Reumatoide Negativo	16	69.6%	7	30.4%	23	100.0%	
	Sin Estudio	7	87.5%	1	12.5%	8	100.0%	
	Total	54	62.8%	32	37.2%	86	100.0%	

Fuente: Historias clínicas del Hospital III Daniel Alcides Carrión de la Ciudad de Tacna

De los pacientes que padecen de una Artritis Reumatoide – Factor reumatoide positivo el 56.4% (n = 31) no presentaron reacciones adversas, el 43.6% (n = 24) si las presentaron.

Los pacientes de fueron diagnosticados con Artritis Reumatoide – Factor reumatoide negativo el 69.6% (n = 16) de los pacientes no tuvieron reacciones adversas, en comparación al 30.4% (n = 7) que si las presentaron.

Sin embargo no se encuentra una relación estadísticamente significativa entre la aparición de reacciones adversas y el resultado del factor reumatoide.

TABLA N° 12

**RELACIÓN ENTRE EL USO DE SUPLEMENTO CON ÁCIDO FÓLICO
 Y LA APARICIÓN DE EFECTOS ADVERSOS EN LOS PACIENTES
 DIAGNOSTICADOS CON ARTRITIS REUMATOIDE EN
 TRATAMIENTO CON METOTREXATO EN EL
 HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓN
 DE LA CIUDAD DE TACNA EN
 EL PERIODO 2008-2012**

		REACCIONES ADVERSAS						p
		No presentaron		Si presentaron		Total		
		N	%	N	%	N	%	
Dosis de Acido Folic	No recibio	23	85.2%	4	14.8%	27	100.0%	0.004
	Recibio	31	52.5%	28	47.5%	59	100.0%	
	Total	54	62.8%	32	37.2%	86	100.0%	

Fuente: Historias clínicas del Hospital III Daniel Alcides Carrión de la Ciudad de Tacna

En el Tabla N° 12, observamos que el 85.2% (n = 23) de los pacientes que no recibieron ácido fólico no presentaron reacciones adversas, mientras que el 14.8% (n = 4) si las presentaron.

En el grupo de pacientes que recibieron suplemento con ácido fólico el 52.5% (n = 31) no presentaron reacciones adversas, en comparación al 47.5% (n = 59) que presentaron alguna complicación al tratamiento con metotrexato.

Concluimos que existe una relación estadísticamente significativa entre ambas variables. Es decir, la aparición de reacciones adversas tiene relación con la administración concomitante del suplemento con ácido fólico ($p < 0.05$)

TABLA N° 13

**RELACIÓN ENTRE LA DOSIS DE MANTENIMIENTO DEL
 METOTREXATO Y LA APARICIÓN DE EFECTOS ADVERSOS EN LOS
 PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON ARTRITIS REUMATOIDE EN
 TRATAMIENTO CON METOTREXATO EN EL
 HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓN
 DE LA CIUDAD DE TACNA EN
 EL PERIODO 2008-2012**

		REACCIONES ADVERSAS						p
		No Presentaron		Si Presentaron		Total		
		N	%	N	%	N	%	
Dosis de Mantenimiento (mgr/sem)	1 a 10	8	50.0%	8	50.0%	16	100.0%	0.241
	> 11	46	65.7%	24	34.3%	70	100.0%	
	Total	54	62.8%	32	37.2%	86	100.0%	

Fuente: Historias clínicas del Hospital III Daniel Alcides Carrión de la Ciudad de Tacna

De los pacientes a los que se le administró la dosis de mantenimiento entre 1 a 10 mg de metotrexato, el 50% (n = 8) no presentaron reacciones adversas y el 50% (n = 8) restante si los presentaron.

Los que recibieron la dosis de mantenimiento de 11 mg a más: el 65.7% no presentaron reacciones adversas, mientras que el 34.3% si las tuvieron.

Sin embargo, concluimos que no existe una relación estadísticamente significativa entre ambas variables. Es decir la aparición de reacciones adversas no tiene relación con la dosis de mantenimiento del metotrexato ($p > 0.05$)

TABLA N° 14

**RELACIÓN ENTRE EL TIEMPO DE ADHERENCIA AL
 TRATAMIENTO Y LA APARICIÓN DE EFECTOS ADVERSOS EN LOS
 PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON ARTRITIS REUMATOIDE EN
 TRATAMIENTO CON METOTREXATO EN EL HOSPITAL III
 DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE LA CIUDAD DE
 TACNA EN EL PERIODO 2008-2012**

		REACCIONES ADVERSAS						p
		No Presentaron		Si Presentaron		Total		
		N	%	N	%	N	%	
Tiempo de Adherencia al Tratamiento	1 a 12 meses	39	73.6%	14	26.4%	53	100.0%	0.0118
	> 12 meses	15	45.5%	18	54.5%	33	100.0%	
	Total	54	62.8%	32	37.2%	86	100.0%	

Fuente: Historias clínicas del Hospital III Daniel Alcides Carrión de la Ciudad de Tacna

En la Tabla N° 14, observamos que a mayor tiempo de adherencia al tratamiento aumenta el número de casos de reacciones adversas.

De los pacientes con un tiempo de adherencia de 1 a 12 meses el 26.4% (n = 14) presentaron alguna reacción adversa, mientras que entre los pacientes que estuvieron recibiendo metotrexato por más de 12 meses observamos que un 54.5% (n = 18) reportaron alguna reacción adversa.

Concluimos que existe una relación estadísticamente significativa entre el tiempo de adherencia al tratamiento y la aparición de las reacciones adversas (p < 0.05).

TABLA N° 15

**RELACIÓN ENTRE LA ADMINISTRACIÓN DE ÁCIDO FÓLICO Y EL
 TIEMPO DE ADHERENCIA AL TRATAMIENTO EN LOS PACIENTES
 DIAGNOSTICADOS CON ARTRITIS REUMATOIDE EN EL
 HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE LA
 CIUDAD DE TACNA EN EL PERIODO 2008-2012**

		Tiempo de Adherencia al Tratamiento											
		1 a 3 meses		4 a 6 meses		7 a 12 meses		13 a 24 meses		mas de 24 meses		Total	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Dosis de Acido Folico	No recibio	5	18.51	8	29.63	9	33.33	3	11.11	2	7.41	27	100
	Recibio	5	8.47	14	23.73	12	20.34	15	25.42	13	22.03	59	100
	Total	10	11.63	22	25.58	21	24.42	18	20.93	15	17.44	86	100

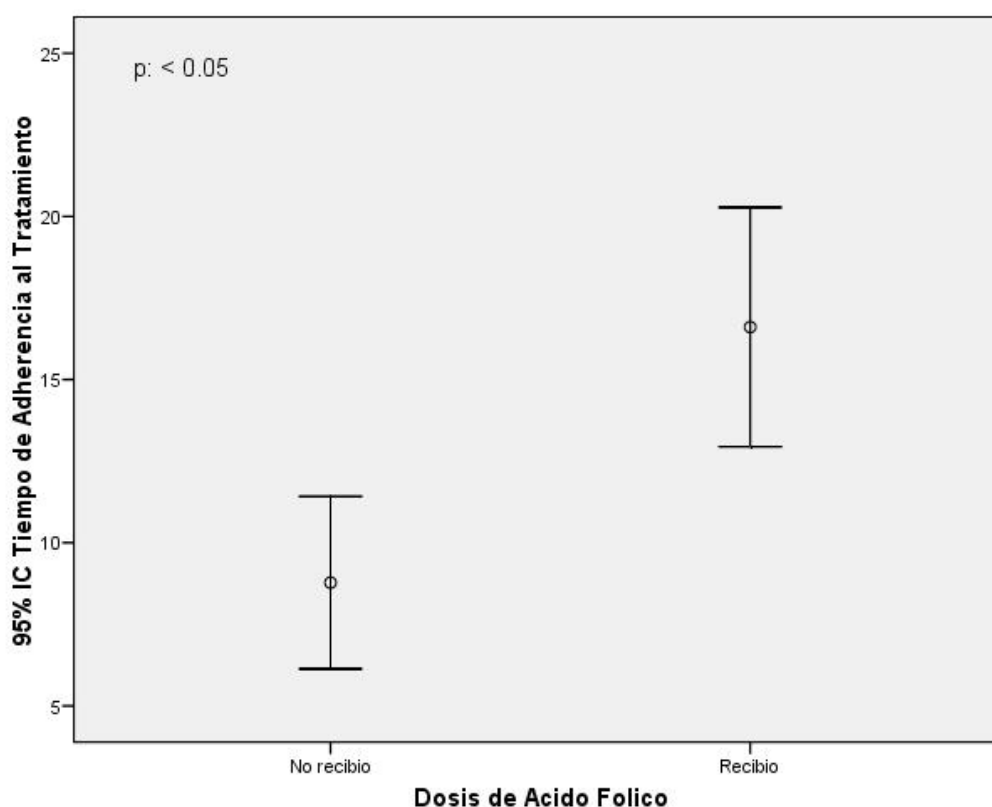
Fuente: Historias clínicas del Hospital III Daniel Alcides Carrión de la Ciudad de Tacna

En la Tabla N° 17 observamos que los pacientes que no recibieron suplemento con ácido fólico tienen un tiempo de adherencia mayor hasta los 7 a 12 meses, equivalente a 33.33% (n = 9). Seguido por el grupo de 4 a 6 meses con 29.63% (n = 8). Siendo menor en el grupo de más de 24 meses, con 7.41% (n = 1).

Mientras que los pacientes que recibieron ácido fólico tienen un tiempo de adherencia mayor entre los 13 a 24 meses, con 25.42% (n = 15). Seguido por un 23.73% (n = 14) en el periodo comprendido entre 4 a 6 meses; y los pacientes de más de 24 meses con el 22.03% (n = 13).

GRÁFICO N° 01

RELACIÓN ENTRE LA ADMINISTRACIÓN DE ÁCIDO FÓLICO SEGÚN TIEMPO DE ADHERENCIA AL TRATAMIENTO EN LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON ARTRITIS REUMATOIDE EN EL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE LA CIUDAD DE TACNA EN EL PERIODO 2008-2012



Con un 95 % de confianza podemos afirmar que los pacientes que recibieron ácido fólico tuvieron una mayor adherencia al tratamiento, siendo esta diferencia significativa.

DISCUSIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica y degenerativa, con una prevalencia a nivel mundial de 0.8% ²⁵. En nuestro país según el estudio realizado por Gamboa et al abarca cerca del 0.5% de la población.³⁵ Además, es uno de los mayores problemas de salud pública en términos de su prevalencia y de la invalidez que ocasiona en algunos casos, lo que afecta la calidad de vida. Por tal motivo el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno son importantes, teniendo como objetivos el control de la actividad de la enfermedad, la anulación del dolor, la optimización de la calidad de vida, y el evitar o retardar la aparición de discapacidad; consiguiendo que los pacientes continúen trabajando y realizando sus actividades habituales.

De los datos obtenidos, en nuestro grupo de estudio, la edad de aparición de la AR, en los pacientes con tratamiento con metotrexato, fue en su mayoría desde los 45 años de vida. Al compararlo con la edad de inicio, habitual, en pacientes diagnosticados con AR, observamos que no coincide con la bibliografía consultada (James R. O'Dell en Goldman²⁵); sin embargo coincide con el estudio realizado por M. Acevedo-Vasquez, donde se evidencia un aumento en el número de pacientes diagnosticados con AR a partir de los 45 años.³⁶

El diagnóstico de AR, en nuestro grupo de estudio, presentó un promedio de pacientes diagnosticados por año de 17.2; con dos alzas en la frecuencia hacia el año 2012 con un 30.2% (n = 26), seguido por el 2008 en donde se presentaron el 27.9% de los casos (n = 24). El menor número de pacientes diagnosticados con AR, en tratamiento con metotrexato, fue hacia el 2009, con un 11.6% (n = 10).

Según los datos recogidos, el metotrexato (MTX) se prescribió en el 100% (n = 86) de los casos, seguido por los corticoides en el 91.9% (n = 79) y los AINEs en el 84.9% (n = 73). El uso de drogas más recientes en el tratamiento de la AR,

³⁵ Gamboa, et al. Prevalence of rheumatic diseases and disability in an urban marginal Latin American population: A community based study using the COPCORD model approaches. *Arthritis Rheum.* 2007;56:S344.

³⁶ Medina M et al. Low prevalence of rheumatoid arthritis in an urban mestizo population. *J Clin Rheumatol.* 2006;12(4):S5-6.)

refiriéndonos a la denominada terapia biológica con fármacos como el Infliximab (2.4% de los casos; n = 2) y rituximab (1.2% de los casos; n = 1), solo fueron utilizados en pacientes que no respondieron a la terapia inicial con MTX. Estos datos no pueden ser comparados con los resultados de otras investigaciones, con respecto a la frecuencia en la prescripción del MTX como el DMARD de mayor uso, debido a que dentro del estudio solo se consideraron a los pacientes que recibían metotrexato como parte de su terapia antirreumática.

La dosis inicial de metotrexato que se administró con mayor frecuencia, dentro de nuestro grupo de estudio, fue de 15mgr/sem (54.7%, n = 47), seguido por la dosis de 10 mgr/sem (20.9%, n = 18), con un promedio de 11.6 mg/sem. Mientras que la dosis de mantenimiento más frecuente fue 15 mg/sem (69.8%, n = 60), con un promedio de 13.9 mgr/sem. La dosis inicial reportada no coincide con las recomendaciones de la bibliografía consultada (Firestein GS, et al. Kelley's Textbook of Rheumatology. 8th ed recomienda una dosis inicial de 5 a 10 mg/sem²⁹); sin embargo, la dosis de mantenimiento se encuentra dentro de los valores recomendados, hasta 25 mg/sem²⁹.

La suplementación con ácido fólico se realizó en el 68.6% (n = 59) de los casos, los pacientes dentro de este grupo recibieron 1 gr de ácido fólico, concomitantemente al tratamiento con MTX, como lo recomienda varios autores.^{2, 17, 29, 31}

Con respecto al tiempo de adherencia al tratamiento con MTX, tuvo un promedio de 14.12 meses, observamos que la mayoría se encuentra entre los 4 a 6 meses con un 25.6% (n = 22), seguido por el periodo entre los 7 a 12 meses: 24.4 % (n = 21) del total de casos. Tras el primer año de recibir MTX se observó una disminución progresiva en el número de pacientes. Similar a lo descrito por la literatura en donde nos indica una disminución en el número de pacientes después del primer año.^{2, 9}

El 37.2% (n = 32) de los pacientes presentaron por lo menos una reacción adversa; lo cual es mayor al 27% del estudio realizado por Giliani ST et al.¹⁹

Siendo los efectos adversos gastrointestinales los más comunes: la intolerancia al medicamento se presentó en el 4.7% (n = 4), la anorexia en el 1.2% (n = 1), y la dispepsia en el 25.6% (n = 22), convirtiéndose en la reacción adversa más frecuente lo cual coincide con los hallazgos de otros autores^{15, 29}. Si bien en nuestro estudio los pacientes recibieron otros medicamentos, los cuales pueden también producir dispepsia o intolerancia gastrointestinal como es el caso de los AINEs, cabe añadir que aquellos pacientes que presentaron tales síntomas el primer fármaco es ser retirado fueron los AINEs y si los pacientes continuaban presentando intolerancia o dispepsia se relacionaba dicho síntoma con la administración de MTX.

Los efectos adversos hepáticos, manifestado por las alteraciones de las transaminasas séricas, se presentaron en el 5.8% (n = 5) de los pacientes, con un promedio de 58.4 UI/L para la TGO, con valores que varían entre 43UI/L a 70 UI/L; y un valor promedio para la TGP de 72.2 UI/L, con valores entre 63 UI/L y 84 UI/L. En un estudio de Nunes N et al se reportó que un 11.1% de los pacientes que recibieron MTX presentaron elevaciones en los niveles de transaminasas séricas; cifras que son superiores a las obtenidas por nuestro grupo de estudio.²²

Según Gilani ST et al¹⁹, se reportó que el 5.7% de los pacientes que se encontraban en terapia con MTX presentaron anemia, mientras que en nuestro estudio se encontró al 7% (n = 6) comprometidos. Con una hemoglobina que varía entre 6.2 y 11.2 mg/dL; y un hematocrito entre 21% y 35%.

Con respecto al tiempo de adherencia al tratamiento encontramos un valor $p < 0.05$, evidenciándose una relación estadísticamente significativa con la aparición de efectos adversos. Así mismo, los datos obtenidos indican que el tiempo de adherencia al tratamiento en los pacientes que recibieron ácido fólico fue mayor (22.3% [n = 15] de pacientes que recibieron MTX más de 24 meses) en comparación a los que no se les administró la suplementación (7.41% [n = 2] de pacientes que recibieron MTX más de 24 meses). Lo cual es comparable a lo publicado en la literatura.⁹



La relación entre la administración de ácido fólico (AF), y la aparición de los efectos adversos es estadísticamente significativa con un valor de $p = 0.004$. Sin embargo, por lo descrito anteriormente sobre el Tiempo de Adherencia – Aparición de los Efectos Adversos y el uso del Ácido Fólico – Tiempo de Adherencia, podríamos concluir que el uso del suplemento con AF aumenta el tiempo de adherencia al tratamiento con MTX, y que al aumentar el tiempo de adherencia los pacientes están más expuestos a presentar reacciones adversas. No obstante, se deberían realizar posteriores estudios sobre el tema. No se encontró bibliografía relacionada al tema.

CONCLUSIONES

PRIMERA.- El promedio de pacientes diagnosticados con artritis reumatoide, que fueron tratados con metotrexato, por año fue de 17.2, encontrándose dos alzas en la frecuencia hacia el año 2012 (30.2% [n = 26]) y 2008 (de 27.9% [n = 24]). La menor frecuencia se presentó hacia el año 2009 (11.6% [n = 10]).

SEGUNDA.- El promedio del tiempo de adherencia al metotrexato fue de 14.12 meses. Además, que la adherencia fue mayor durante el primer año de tratamiento (61.6% [n = 53]).

TERCERA.- Los efectos adversos del metotrexato se presentaron en el 37.2% (n = 32) del total de pacientes que ingresaron al estudio. Siendo las reacciones adversas gastrointestinales los más frecuentes: dispepsia 25.6% (n = 22), intolerancia 4.7% (n = 4) y anorexia 1.2% (n = 1). Los efectos adversos hepáticos se presentaron en un 5.8% (n = 5). La anemia en un 7% (n = 6). No encontrándose otras reacciones adversas en el grupo de estudio.

RECOMENDACIONES

- ✓ Se recomienda continuar con el uso del metotrexato en la terapia de la artritis reumatoide. Las reacciones adversas presentadas en nuestro grupo de estudios fueron en su mayoría reacciones menores (como la dispepsia). Sin embargo, no se debe dejar de monitorizar la aparición de los otros posibles efectos adversos.
- ✓ Realizar estudios que abarquen un mayor número de pacientes con el fin de determinar la relación entre la adherencia al tratamiento, el uso de los suplementos con ácido fólico y la aparición de efectos adversos.
- ✓ Realizar estudios sobre el efecto de la suplementación con folatos en la efectividad del metotrexato y la aparición de efectos adversos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Verástegui Ch. y col. Costos en pacientes con artritis reumatoide (AR) en Monoterapia con Metotrexate (MTX) según respuesta terapéutica y calidad de vida. Rev. Perú Reum. Vol 10, N° 3, 2004
2. James R. O'Dell. Therapeutic Strategies for Rheumatoid Arthritis. N Engl J Med 2004; 350:2591-2602.
3. Ariana B y col. Tratamiento actual de la artritis reumatoide. Perspectivas para el desarrollo de las terapias antígeno-específicas Biotecnología Aplicada 2012; Vol.29, No.3
4. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Asturias. Metotrexato Oral: Dispensación Activa. Rev Cof Asturias. 2004. 13(2)
5. M. Feria. Fármacos analgésicos, antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos. Antiartríticos. En: Farmacología Humana 4ta Edición. Barcelona. Editorial MASSON; 2004: 402.
6. Dinesh Khanna et al. Reduction of the Efficacy of Methotrexate by the Use of Folic Acid ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 52, No. 10, October 2005, pp 3030–3038 DOI 10.1002/art.21295
7. Arabelovic S et al. Preliminary evidence shows that folic acid fortification of the food supply is associated with higher methotrexate dosing in patients with rheumatoid arthritis. J Am Coll Nutr. 2007 Oct;26(5):453-5.
8. Bressolle F et al. Folic acid alters methotrexate availability in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2000 Sep;27(9):2110-4.
9. Whittle SL, Hughes RA. Folate supplementation and methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: a review. Rheumatology (Oxford). 2004 Mar;43(3):267-71. Epub 2004 Jan 6.

10. Hornung N et al. Folate, homocysteine, and cobalamin status in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate, and the effect of low dose folic acid supplement. *J Rheumatol.* 2004 Dec;31(12):2374-81.
11. Caballero Uribe C et al. Tratamiento de la artritis reumatoide en Colombia. Aplicación práctica de los conceptos teóricos por parte de los reumatólogos colombianos. *REVISTA COLOMBIANA DE REUMATOLOGÍA VOL. 9* No. 4, Diciembre 2002, pp. 242-250
12. Alfonso R. y cols. Remington Farmacia. Buenos Aires; Médica Panamericana 2003, v2 1368p
13. Lipsky P. ARTRITIS REUMATOIDE. En *HARRISON: Principios de Medicina Interna*, 17va ed. México DF; 2009.
14. Organización Mundial de la Salud. Comités de Farmacoterapia Guía práctica. WHO/EDM/PAR/2004.1
15. Neves C, Jorge R, Barcelos A. The network of methotrexate toxicity. *Acta Reumatol Port.* 2009;34(1):11-34.
16. Padmanabhan S, et al. Methotrexate-induced cytotoxicity and genotoxicity in germ cells of mice: intervention of folic and folinic acid. *Mutat Res.* 2009 Feb 19;673(1):43-52
17. Van Ede AE et al. Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 44, No. 7, July 2001, pp 1515–1524
18. Katchamart W et al. Efficacy and toxicity of methotrexate (MTX) monotherapy versus MTX combination therapy with non-biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* -2009; 68(7): 1105-12

19. Gilani ST et al. Adverse effects of low dose methotrexate in rheumatoid arthritis patients. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2012 Feb;22(2):101-4. doi: 02.2012/JCPSP.101104.
20. Correa H. y Paredes N. Análisis del resultado de pruebas hepáticas en pacientes psoriáticos tratados con metotrexato: Estudio retrospectivo. *Rev Méd Chile* 2007; 135(8): 1002-1008
21. Guidolin Fet al. Nodulose por Metotrexato. *Rev. bras. Reumatol* 2005;45(4):259-261.
22. Rodrigues N et al Liver toxicity is rare in rheumatoid arthritis patients using combination therapy with leflunomide and methotrexate. [*Rev Bras Reumatol* 2011;51(2):138-144] ©Elsevier Editora Ltda..
23. Klemencic S. Cotton wool spots as an indicator of methotrexate-induced blood dyscrasia. *Optometry.* 2010;81(4):177-180.
24. Visser K, van der Heijde DM. Risk and management of liver toxicity during methotrexate treatment in rheumatoid and psoriatic arthritis: a systematic review of the literature. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27(6):1017-1025
25. James R. O'Dell. RHEUMATOID ARTHRITIS. En Goldman: Cecil Medicine, 23rd ed. Philadelphia PA, USA: Saunders; 2007. Disponible en: <http://www.mdconsult.com>.
26. Rakel: Textbook of Family Medicine 7th ed. Philadelphia PA, USA: Saunders; 2007. Disponible en: <http://www.mdconsult.com>.
27. Centers for Disease Control and Prevention. Estimates for Specific Forms of Arthritis. 2005. [1 pantalla] Disponible en: <http://www.cdc.gov/spanish/Datos/Arthritis.html>
28. Ferri F, ed. Ferri's Clinical Advisor 2010. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier; 2010. Disponible en: <http://www.mdconsult.com>

29. Firestein GS, et alt. Kelley's Textbook of Rheumatology. 8th ed. Philadelphia, Pa: W.B. Saunders Company; 2008: chap 56 y 66. Disponible en: <http://www.mdconsult.com>.
30. Stanton G, et alt. Pharmacology and molecular mechanisms of antineoplastic agents for hematologic malignancies. eds. Hematology: Basic Principles and Practice. 5th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Churchill Livingstone; 2008:chap 56.
31. Ortiz Z, et alt. Ácido fólico y ácido folínico para reducir los efectos secundarios en pacientes que reciben methotrexato para la artritis reumatoidea (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd.
32. Gonzalez E and Goodwin J. Musculoskeletal disorders. En Duthie: Practice of Geriatrics, 4th ed. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier; 2007.
33. Mirowski G, Mark L. Oral Disease and Oral-Cutaneous Manifestations of Gastrointestinal and Liver Disease. En Feldman: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 9th ed. Philadelphia PA, USA: Saunders; 2010.
34. Kavanaugh A, Broide D. Immunomodulators. En Adkinson: Middleton's Allergy: Principles and Practice, 7th ed. Philadelphia PA, USA: Mosby; 2008.
35. Gamboa, et alt. Prevalence of rheumatic diseases and disability in an urban marginal Latin American population: A community based study using the COPCORD model approaches. Arthritis Rheum. 2007;56:S344.
36. Medina M et alt. Low prevalence of rheumatoid arthritis in an urban mestizo population. J Clin Rheumatol. 2006;12(4):S5-6.)

ANEXOS 01

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Ficha Nro _____

1. Características Epidemiológicas

- a) Edad: _____ (años)
b) Sexo: M F

2. Artritis Reumatoide y Tratamiento

a) Artritis Reumatoide: Resultado del Factor Reumatoide

- Seropositivo:
- Seronegativo:
- No especificado:

b) Medicamento Prescrito

- | | |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------|
| • AINEs: <input type="checkbox"/> | • Etarnecep: <input type="checkbox"/> |
| • Corticoides: <input type="checkbox"/> | • Infliximab: <input type="checkbox"/> |
| • Metotrexato: <input type="checkbox"/> | • Rituximab: <input type="checkbox"/> |
| • Antimaláricos: <input type="checkbox"/> | • Azatioprina: <input type="checkbox"/> |
| • Sulfazalazina: <input type="checkbox"/> | • Leflunomida: <input type="checkbox"/> |
| • Otros: <input type="checkbox"/> | Especificar: _____ |
- Si recibió metotrexato, se le prescribió ácido fólico:
SI No

3. Tratamiento con Metotrexate

a) Tiempo de Adherencia al tratamiento: _____ (años/meses)

b) Efectos Adversos del Metotrexato:

- Alteraciones Gastrointestinales:
 - Intolerancia Oral (nauseas, vómitos, diarrea)
 - * Aparición a los: _____ (años/meses) de iniciado el Tx con MTX
 - Dispepsia
 - * Aparición a los: _____ (años/meses) de iniciado el Tx con MTX
 - Anorexia
 - * Aparición a los: _____ (años/meses) de iniciado el Tx con MTX
- Alteraciones Hematológicas:
 - Anemia
 - Hemoglobina: _____ (mg/dL)
 - Hematocrito: _____ (%)
 - * Aparición los: _____ (años/meses) de iniciado el Tx con MTX
 - Leucopenia
 - Leucocitos: _____

- * Aparición a los _____ (años/meses) de iniciado el Tx con MTX
 - Trombocitopenia
 - Plaquetas: _____
 - * Aparición a los _____ (años/meses) de iniciado el Tx con MTX
- Alteraciones Hepáticas:
 - TGO: _____ Alterado No alterado
 - TGP: _____ Alterado No alterado
 - * Aparición de las Alteraciones de las transaminasas a los _____ (años/meses) de iniciado el Tx con MTX
 - Hipoalbuminemia: _____ Si No
 - * Aparición de las Alteraciones de la albuminemia a los _____ (años/meses) de iniciado el Tx con MTX
 - Biopsia Hepática:
Se realizó: Si No Fecha: ____/____/____
Resultado: _____
 - * Cuanto tiempo paso desde el inicio de la terapia con Metotrexato hasta la realización de la biopsia _____ (años/meses)
- Alteraciones Muco-cutáneas:
 - Ulceras Orales
 - * Aparición de las Ulceras Orales a los: _____ (años/meses)
- Alteraciones Pulmonares
 - Neumonitis Intersticial Aguda:
Diagnosticado a los _____ (años/meses) de iniciado el Tx con MTX
 - Fibrosis Intersticial:
Diagnosticada a los _____ (años/meses) de iniciado el Tx con MTX
 - Edema Pulmonar No Carcinogénico:
Diagnosticado a los _____ (años/meses) de iniciado el Tx con MTX
 - Pleuritis y Derrame Pleural:
Diagnosticado a los _____ (años/meses) de iniciado el Tx con MTX
 - Nódulos Pulmonares:
Diagnosticado a los _____ (años/meses) de iniciado el Tx con MTX
- Otras Alteraciones:
 - Linfomas de Células B
Diagnosticado por Biopsia: _____ (años/meses) de iniciado el Tx con MTX
 - Metotrexato-Gripal:
Diagnosticado a los _____ (años/meses) de iniciado el Tx con MTX
 - Nodulosis:
Diagnosticado a los _____ (años/meses) de iniciado el Tx con MTX
 - Vasculitis Leucoclasticas:
Diagnosticado a los _____ (años/meses) de iniciado el Tx con MTX