

¿Es mejorable nuestro uso del metotrexato en el tratamiento de la artritis reumatoide?

J. Valverde i Garcia

Servicio de Reumatología. Hospital de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat.

En el año 1951, Gubner, junto con otros autores, publicaron un artículo en el que se hacía referencia a los resultados obtenidos al tratar a enfermos con artritis reumatoide y artritis psoriásica con un antifolato. A pesar de que los resultados fueron prometedores, la aparición de los corticoides y quizá las reacciones adversas los relegó al olvido¹. Posteriormente se utilizó el metotrexato, un antifolato menos tóxico, para tratar a los enfermos con psoriasis. En 1983, Hoffmeister publicó los resultados obtenidos al tratar durante 15 años a 78 enfermos con artritis reumatoide². Este trabajo, junto con otros como el publicado por Weinblatt en 1985, hizo que el metotrexato se introdujera en el tratamiento de la artritis reumatoide durante los años ochenta, y en los noventa se convirtiera en el fármaco de elección³.

En los años ochenta se llevaron a cabo estudios abiertos, como el realizado por nosotros en el Servicio de Reumatología del Hospital de Bellvitge⁴. Evaluamos la eficacia y la toxicidad del metotrexato en 16 enfermos con artritis reumatoide activa que no respondieron previamente a la terapéutica convencional de aquella época. La dosis administrada fue de 7,5 mg por semana. Observamos una mejoría significativa del número de articulaciones tumefactas, del número de articulaciones dolorosas y del índice de Ritchie. Esta mejoría se logró en el primer trimestre y se mantuvo en el curso del año de seguimiento. No hubo mejoría significativa de la fuerza de prensión, de la VSG ni de la tasa de hemoglobina. Se pudo reducir la dosis diaria de antiinflamatorios no esteroideos en 4 enfermos y la de corticoides en dos; en 3 pacientes se constató una mejoría del grado de capacidad funcional. Se suspendió el fármaco por acciones adversas en 5 enfermos, dos por náuseas, vómitos y epigastralgias, uno por toxicodermia, uno por colostasis más citólisis y otro por estomatitis. Nos pareció que el metotrexato, junto con las prótesis totales, eran el gran avance de aquellos años en el tratamiento de la AR. Afortunadamente, diversos estudios controlados demostraron que el metotrexato, administrado a dosis

reducidas por vía oral, cambiaría sustancialmente la evolución de numerosos pacientes con artritis reumatoide. Al mismo tiempo, también se constató que la mayoría de los enfermos no entraban en remisión y que con frecuencia causaba efectos tóxicos, por lo que su utilización requiere de un serio seguimiento clínico y analítico³.

Aceptando, como demostraremos más adelante, que el metotrexato tiene todavía un lugar prominente en el tratamiento de la artritis reumatoide, y con el propósito de mejorar su eficacia y tolerancia, nos planteamos dos preguntas:

1. ¿Se administra la dosis conveniente o podemos mejorar su efectividad aumentando la dosis?
2. Las medidas que tomamos para el seguimiento, ¿son las más adecuadas?

En los últimos años se han publicado diversos trabajos que comparan la eficacia y la tolerancia del metotrexato en relación con los tratamientos biológicos y la leflunomida.

Entre los ensayos clínicos que comparan la eficacia y seguridad del etanercept con el metotrexato destacaríamos el realizado por Bathon et al⁵, publicado el año 2000. Los autores compararon, durante un año, el etanercept y el metotrexato en pacientes con artritis reumatoide de inicio. Consideraron de inicio aquellas artritis reumatoides de menos de 3 años de evolución. Estos autores concluyeron que el etanercept es más efectivo que el metotrexato durante los primeros 6 meses del tratamiento, pero a los 12 meses los resultados tienden a converger, en especial en cuanto al número de erosiones y a la reducción del espacio articular.

En el estudio de Maini et al⁶, a los 12 meses los enfermos tratados con 3 mg de infliximab alcanzaron la respuesta 20 del American College of Rheumatology en el 52% y la 50 en el 33%. Los tratados con metotrexato (dosis mediana de 15 mg por semana) alcanzaron las respuestas 20 en el 17% y la 50 en el 18% de los pacientes⁶. En el estudio de Bathon, los pacientes tratados con metotrexato (dosis media de 19 mg por semana) después de 12 meses, obtuvieron la respuesta 20 en el 60% y 50 en el 40% de los pacientes. Quizá las evidentes diferencias observadas entre ambos trabajos en cuanto a los resultados

TABLA 1. Efectos adversos más frecuentes producidos por la administración oral de metotrexato a dosis bajas

1. Gastrointestinales: anorexia, náuseas, estomatitis, diarrea
2. Neurológicos: cefalea, astenia, vértigo, cambios de humor
3. Hepáticos: citólisis-cirrosis
4. Hematológicos: leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia
5. Pulmonares: neumonitis intersticial
6. Infecciones oportunistas: herpes zoster, fúngicas, *Pneumocystis carinii*
7. Linfoma: linfoma reversible asociado al virus de Epstein-Barr
8. El metotrexato es teratógeno

con metotrexato se deban a las dosis utilizadas y al tiempo de evolución de las artritis reumatoides incluidas en los 2 estudios.

Considerando la experiencia acumulada, existe una tendencia a recomendar la asociación de los tratamientos biológicos con el metotrexato, ya sea para evitar el poder inmunógeno del infliximab o para aumentar la eficacia clínica del etanercept. En relación con los ensayos clínicos, cabría recordar que muchos ensayos controlados no encontraron diferencias entre la eficacia de diversos fármacos utilizados en el tratamiento de la artritis reumatoide, como la sulfasalazina, la azatioprina, el metotrexato o las sales de oro, mientras que la práctica clínica diaria ha hecho que algunos de los fármacos citados no se utilicen o se utilicen poco.

Nos podríamos preguntar en qué situación queda el metotrexato en el tratamiento de la artritis reumatoide al aparecer la leflunomida. En este sentido, al comparar el metotrexato con la leflunomida, Sharp et al concluyen que la leflunomida y el metotrexato tienen efectos similares⁷; mientras que Kremer et al obtienen buenos resultados con la asociación metotrexato y leflunomida sin aumentar significativamente la toxicidad del metotrexato o la leflunomida⁸.

De lo expuesto podríamos deducir que el metotrexato, en monoterapia o asociado con los tratamientos biológicos o la leflunomida, tiene un importante lugar en el manejo de la artritis reumatoide. Para sustituir al metotrexato por otro fármaco modificador de la enfermedad (FAME) es de esperar que el nuevo fármaco fuera igual o más efectivo que el metotrexato y mejor tolerado. En este momento, a favor de la utilización del metotrexato estarían su precio y la gran experiencia acumulada por la mayoría de los reumatólogos.

En los años ochenta y parte de los noventa recomendábamos a nuestros pacientes con artritis reumatoide el metotrexato a dosis de 7,5 mg/semanales.

En los ensayos clínicos posteriores, la dosis de metotrexato varía entre 7,5 y 25 mg dependiendo del efecto clínico conseguido y de la toxicidad. Algunos autores recomiendan una escalada rápida pa-

sando, según la respuesta, en 2 meses de 7,5 a 20 mg semanales. A estas dosis, el metotrexato tiene efectos antiinflamatorios a las 3 o 4 semanas del inicio de la terapia y reduce o retrasa el daño articular estructural⁹.

Si a un enfermo con artritis reumatoide que cursara con poliartritis, manifestaciones constitucionales como fatiga y pérdida de peso y una o más erosiones le prescribiéramos reposo, ejercicios, AINE, metotrexato con rápido aumento de la dosis, según la respuesta, a 15 o 25 mg/semana por vía parenteral, ácido fólico y corticoides, con seguridad levantaríamos más polémica la administración de corticoides que la de metotrexato^{10,11}.

Los efectos adversos más frecuentes producidos por las dosis bajas de MTX se exponen en la tabla 1. Algunos de estos efectos adversos se relacionan con ciertos factores de riesgo: así, los efectos gastrointestinales y neurológicos se relacionan con la disminución de folatos.

Las alteraciones hepáticas guardan relación con el déficit de folatos, la infección por los virus de las hepatitis C y B, la ingestión de alcohol, la edad avanzada y la prolongación por largo tiempo del tratamiento.

En cuanto a la edad, Bressolle et al estudiaron la farmacocinética del metotrexato en los ancianos y concluyeron que se debería administrar a dosis de 2,5 mg por semana, con aumentos bisemanales hasta 7,5 mg y observar el efecto producido por esta dosis durante largo tiempo antes de pasar a dosis mayores. La dosis de ácido fólico sería de 1 mg diario¹².

Las alteraciones hematológicas son más frecuentes en la insuficiencia renal, la deficiencia en folatos, las infecciones y con la administración concomitante de ciertos fármacos, como el probenecid o el trimetoprim-sulfametoxazol.

Las manifestaciones pulmonares se consideran relacionadas posiblemente con fenómenos de hipersensibilidad; sin embargo, sería recomendable practicar una radiografía de tórax de rutina y las pruebas funcionales respiratorias, incluyendo la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO). Ya que un enfermo con artritis reumatoide tratado con metotrexato puede tener tos, fiebre y disnea, si además cursa con disminución de la DLCO se debe suprimir el metotrexato y mediante la broncoscopia y el lavado broncoalveolar descartar la presencia del *Pneumocystis carinii*. La prueba diagnóstica definitiva de la neumonitis por metotrexato se obtendrá con su resolución al suprimir el fármaco y/o al añadir corticoides.

De lo expuesto, parece fundamental la administración de folatos. En este sentido, Annelies et al estudiaron el efecto del ácido fólico o folínico sobre la toxicidad y la eficacia del metotrexato en la artritis reumatoide. Concluyeron que ambos disminuyen la elevación de las enzimas hepáticas, pero no obser-

varon diferencias en la producción de otros efectos sobre las mucosas o sobre el tubo digestivo. Parece que la suplementación con folatos disminuiría discretamente el efecto del metotrexato¹³.

Ortiz et al¹⁴ realizaron un metaanálisis y demostraron que la suplementación con folatos se acompaña de una reducción de los efectos colaterales sobre las mucosas y sobre el tubo digestivo. Los efectos sobre las transaminasas no pudieron ser evaluados por falta de datos en la mayoría de trabajos estudiados. No observaron diferencias consistentes en cuanto a la actividad del metotrexato en los pacientes con folatos, aunque creen que podría deberse al número insuficiente de enfermos.

Para Furst et al podría ser que la administración de ácido fólico disminuyera la toxicidad y la eficacia del metotrexato en los enfermos con artritis reumatoide¹⁵.

Existirían otros motivos para administrar folatos, el más importante de los cuales sería el aumento de la homocisteína plasmática ya que, recientemente, Seshadri et al han publicado que dicho incremento sería un factor de riesgo para padecer no sólo alteraciones vasculares, sino también demencia y enfermedad de Alzheimer¹⁶.

De lo expuesto podríamos concluir que el metotrexato continúa teniendo un lugar prominente en el tratamiento de la artritis reumatoide, quizá el primer FAME a administrar. La dosis inicial debería ser de 7,5 mg semanales y se efectuaría una escalada rápida, llegando a 20 mg semanales en relación con la respuesta obtenida. La suplementación con folatos disminuiría una serie de efectos colaterales del metotrexato y evitaría el aumento de la homocisteína, que se relaciona con la enfermedad vascular, la demencia y la enfermedad de Alzheimer.

Bibliografía

- Gubner R, August S, Ginsburg V. Therapeutic supresión of tissue reactivity. Effect of administering in rheumatoid arthritis and psoriasis. *Am J Med Sci* 1951;221:176-85.
- Hoffmeister RT. Methotrexate therapy in rheumatoid arthritis: 15 years' experience. *Am J Med* 1983;75:69-78.
- Weinblatt M, Colby JS, Fox DA. Efficacy of low dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1985;312:818-22.
- Nolla JM, Roig D, López JA, Rodríguez J, Juanola X, Valverde J, et al. Metotrexato en la artritis reumatoide. *Rev Esp Reumatol* 1988;15:49-53.
- Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;30:1586-93.
- Maini R, Cair EW, Breedved F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al. Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRAC Study group. *Lancet* 1999; 354:1932-50.
- Sharp JT, Strand V, Leung H, Hurley F, Loew-Fridrich, on behalf of the Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Treatment with leflunomide allows radiographic progression of rheumatoid arthritis: results from three randomised controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:495-505.
- Kremer J, Genovese M, Cannon GW, et al. Combination of leflunomide and methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis failing MTX monotherapy: an open-label extension study. Abstract 549. 65th annual scientific meeting, San Francisco, 2001.
- Weinblatt ME. Methotrexate. En: Kelley WN, Harris ED Jr, Ruddy S, editores. *Textbook of Rheumatology*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001; p. 843-7.
- Conn DL. Resolved: low-dose prednisone is indicated as a standard treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2001;45:462-7.
- Saag KE. Resolved: low-dose glucocorticoids are neither safe nor effective for long-term treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2001;45:468-71.
- Bressolle F, Bologna C, Kinowski JM, Arcos B, Suny J, Combe B. Total and free methotrexate pharmacokinetics in elderly patients. *J Rheumatol* 1997;24:1903-9.
- Van Ede AE, Laan RF, Rood MJ, Huizinga TW, Van der Laar MA, Van Dender CJ, et al. Effect of folic or folinic acid supplementation of the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis. A forty-eight week, multicenter, randomized, double-blind placebo controlled study. *Arthritis Rheum* 2001;44:1515-24.
- Ortiz Z, Shea B, Suárez-Almanzor ME, Moher D, Wells GA, Tugwell P. The efficacy of folic acid and folinic acid in reducing methotrexate gastrointestinal toxicity in rheumatoid arthritis: a metaanalysis of randomised controlled trials. *J Rheumatol* 1998;25:36-43.
- Furts DE, Cohen S, Emery P, Dossier K. Does folic acid decrease the efficacy as well as the toxicity of methotrexate in rheumatoid arthritis. Abstract 1921: 65th Annual Scientific Meeting. San Francisco, 2001.
- Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg CH, D'Agostino RB, et al. Plasma Homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002; 346:476-83.

