



Análisis crítico del artículo **«Análisis** **farmacoeconómico del** **tratamiento de la artritis** **reumatoide resistente a** **metotrexato con las** **combinaciones de** **leflunomida-metotrexato o** **infiximab-metotrexato»**

Sr. Director: En relación con el artículo publicado en su Revista en el que se realiza un análisis farmacoeconómico comparando dos alternativas de tratamiento: leflunomida (LEF) + metotrexato (MTX) con infiximab (IFX) + metotrexato en artritis reumatoide (AR)¹, deseáramos hacer algunas aclaraciones y cuestionar algunos de los supuestos que en él se especifican, con respecto a los estudios utilizados como base del análisis, la valoración de la eficacia de las alternativas comparadas, el tipo de evaluación económica elegida y la estimación de costes a corto plazo.

El modelo farmacoeconómico utilizado es un árbol de decisión empleado previamente por otros autores en dos publicaciones en las que se establece el ratio coste-efectividad de algunas alternativas de tratamiento de la AR^{2,3}. Para estimar la eficacia de las opciones comparadas, los autores del artículo que nos ocupa utilizan los resultados de dos ensayos clínicos independientes, ya que reconocen la inexistencia de un ensayo clínico que compare directamente ambos tratamientos. El ensayo clínico de la opción IFX + MTX se basa en datos publicados en *The Lancet*⁴, mientras que el ensayo clínico de LEF + MTX se basa en datos preliminares de un resumen presentado a un congreso⁵. La escasa información contenida en el estudio de LEF + MTX, hace imposible realizar un análisis crítico sobre la metodología del estudio de referencia.

En relación con la valoración de la eficacia de ambas opciones de tratamiento, los autores utilizan sólo como criterio la respuesta ACR20 con un horizonte temporal de 6 meses. Aunque en el resumen de forma sesgada se hace referencia a la tasa de respuesta ACR50, en el artículo no se considera la utilización de los criterios ACR50 y/o ACR70 debido a la dificultad, según los autores, de encontrar diferencias estadísticamente significativas basadas

en el tamaño muestral de los estudios comparados. En este sentido, cabe destacar que si bien el ACR20 es una medida de eficacia ampliamente aceptada en los ensayos clínicos en pacientes con AR, su interés no pasa de ser meramente estadístico, pues desde el punto de vista de la práctica clínica diaria, la mayoría de los especialistas aceptan que es la respuesta ACR50, y no la ACR20, la mínima respuesta clínicamente relevante. En este sentido, y en otros análisis publicados², otras medidas como la ACR70 WR (ACR70 *weighted response*) han sido adoptadas para compensar el defecto potencial de la utilización única del ACR20. Además, el concepto de eficacia de un tratamiento actualmente debe incluir, según la última actualización del consenso de la Sociedad Española de Reumatología (SER) sobre la terapia con agentes inhibidores del TNF en la AR⁶, un conjunto mínimo de parámetros como el HAQ para evaluar la capacidad funcional y la valoración del daño estructural (medido mediante radiografías de pies y manos). Asimismo, en caso de valorarse la calidad de vida relacionada con la salud, su evaluación debería ser realizada mediante cuestionarios validados⁶. En el subgrupo de pacientes objeto del estudio (AR refractarias a MTX), sólo se dispone de datos publicados y contrastados de estos parámetros para la alternativa de IFX + MTX, por lo que no se han podido considerar en la valoración de la eficacia de las dos alternativas comparadas en el análisis. Aunque, de hecho, son estas medidas de calidad de vida y de respuesta a largo plazo, y no la simple evaluación clínica a corto plazo (6 meses), los factores que en definitiva determinan la verdadera eficacia de una opción terapéutica en el tratamiento de una enfermedad crónica incapacitante como es la AR.

Con respecto al tipo de análisis farmacoeconómico elegido para comparar las dos opciones terapéuticas, los autores del estudio asumen la no existencia de diferencias en eficacia de acuerdo con las respuestas ACR20 y, por este motivo, deciden realizar un análisis de minimización de costes (AMC). Antes de aplicar este tipo de análisis, es necesario demostrar científicamente con total fiabilidad que las alternativas evaluadas producen efectos clínicos iguales o sin diferencias estadísticamente significativas (a través de ensayos clínicos de referencia o metaanálisis) para grupos de pacientes en condiciones similares⁷. Además, es necesario describir la metodología del análisis estadístico principal. En el artículo que nos ocupa es difícil evaluar las características basales de estos pacientes y determinar cuáles fueron los criterios de inclusión y exclusión, ya que aunque establece que éstos son similares, al lector no le es posible cotejar esta realidad con la bibliografía incluida en el análisis. Los autores del artículo reconocen que existen diferencias en el diseño de los estudios de referencia. Por tanto, se nos plantea la siguiente pregunta: ¿es posible ante esta

diferencia realizar un AMC? Estas deficiencias en el diseño, en nuestra opinión, cuestionan seriamente el modelo farmacoeconómico empleado (AMC), y aconsejarían utilizar un análisis de tipo coste-efectividad o coste-utilidad incremental (midiendo la eficacia en términos no sólo de cantidad sino también de calidad de vida)⁸. Sin embargo, estos modelos farmacoeconómicos evidentemente más adecuados en esta situación, probablemente no sean aplicables por la falta de datos en la opción de LEF + MTX. Por otra parte, la valoración de la eficacia de una alternativa terapéutica a corto plazo (6 meses) y su proyección y valoración de costes a través de un modelo de AMC a medio plazo, tal como realizan Rubio-Terrés et al¹, puede conducir a graves errores de estimación. En este sentido, puede ocurrir que la opción de tratamiento menos favorable desde el punto de vista coste-efectivo en los primeros 6 meses llegue a ser rentable en ajustes posteriores. Así, el AMC presentado no contempla la posibilidad de variabilidad de la eficacia en función del tiempo en las alternativas comparadas, ni la reducción de costes médicos directos e indirectos originada por la reducción de la discapacidad de los pacientes en tratamiento (reducción del HAQ), datos que sí existen para la opción IFX + MTX^{9,10}. A la vista de todo lo expuesto, nos parece excesivamente aventurado presuponer una eficacia similar de las dos opciones terapéuticas y fundamentar en esta hipótesis, claramente no demostrada, todo el análisis farmacoeconómico realizado.

Por último, en cuanto al análisis de costes del estudio¹, aunque se especifica que se está utilizando la perspectiva social (en el resumen no se describe este hecho) y se añaden los costes indirectos (a pesar de la falta de consenso en su inclusión, según las recomendaciones españolas para la realización de análisis farmacoeconómicos a las que aluden los autores¹¹), nuestra pregunta es: ¿cuáles son estos costes indirectos «por pérdidas de jornadas laborales» y durante cuánto tiempo se consideran? Por otra parte, la utilización del método de capital humano para la estimación de los costes indirectos plantea numerosos problemas metodológicos (a favor de otros métodos como el de fricción) que desaconsejan su aplicación, ya que puede sobrevalorar las pérdidas productivas en la sociedad⁷ y sesgar la cuantificación de los costes. Otro punto importante y que no se incluye en el artículo es el impacto que sobre los costes puede tener el mantenimiento de la eficacia del fármaco y/o la reducción de la discapacidad de estos pacientes a medio o largo plazo (más allá de 6 meses de tratamiento) como se ha demostrado en estudios recientes con IFX¹². Por otra parte, y aunque disponemos de todos los costes unitarios utilizados en el análisis (tabla 2 del artículo comentado) y están claramente definidos los capítulos en los que los autores han desagregado los costes, son desconocidos para el

lector muchos datos necesarios para reproducir el análisis. Por ejemplo: ¿qué se está incluyendo en el apartado de estancias hospitalarias y consultas?, ¿cuántas y qué tipo de pruebas de laboratorio?, ¿qué costes se incluyen en la monitorización del paciente? En relación con los costes generados por los acontecimientos adversos (AA) de ambas pautas terapéuticas, sólo deseáramos hacer algunas matizaciones. En la tabla 1 se recogen los AA y se establecen las referencias de Maini⁴ y Kremer⁵ como el origen de los datos publicados. Así, en el estudio de Kremer⁵, base de la estrategia LEF + MTX, sólo consideran como AA las diarreas, las infecciones respiratorias, las náuseas y los mareos, con los porcentajes respectivos. Sin embargo, en la citada referencia también se recogen como AA el incremento de las cifras de transaminasas $> 3 \times$ ULN durante algún momento en las 24 semanas de tratamiento, dato que no se recoge en la tabla citada. ¿Por qué no están incluidos estos AA? ¿Dónde están publicados los demás AA reseñados? ¿Por qué consideran como AA leves el aumento de las enzimas hepáticas $> 3 \times$ ULN? En este sentido y en una nota informativa publicada por la Agencia Española del Medicamento¹³, se especifica el riesgo de LEF de producir reacción hepática grave (incluso con muerte del paciente), y se aconseja evitar su asociación a otros medicamentos hepatotóxicos (como es el caso del MTX). En este contexto debe entenderse, a nuestro parecer, como AA grave toda alteración hepática en el curso de un tratamiento combinado con fármacos hepatotóxicos (caso de MTX y LEF) y proceder a la suspensión o a reajuste del tratamiento. Por otra parte, el estudio establece que la probabilidad de toxicidad para la alternativa de tratamiento LEF + MTX es del 89,2% frente al 95,0% de la alternativa IFX + MTX. ¿Dónde están referenciados estos datos? Si analizamos los estudios base de la comparación farmacoeconómica, el estudio de Maini⁴ establece que los AA de la combinación IFX + MTX se dan en sólo el 80% de los pacientes (y no en el 95%), pero es que además, si analizamos el estudio de Kremer⁵ sobre LEF + MTX, el dato de toxicidad reportado por los autores no aparece en el resumen publicado.

En conclusión, se trata de un modelo teórico basado en una hipótesis no demostrada (eficacia del infliximab equivalente a la de leflunomida en el tratamiento de la AR en pacientes refractarios al tratamiento con metotrexato), por lo que en principio es ya difícil aceptar el resto del AMC. El estudio considera como medida de eficacia terapéutica únicamente la mejora ACR20 a corto plazo. No se tiene en cuenta en el estudio otros parámetros de eficacia del tratamiento, como la mejora de calidad de vida, la discapacidad o la lesión estructural, que son de hecho los factores realmente importantes en la valoración de la eficacia de un tratamiento en una enfermedad crónica discapacitante como es el

subgrupo de AR refractarias a MTX, en las que se basa el estudio. Finalmente, es necesario resaltar el hecho de que los datos de costes directos e indirectos y las probabilidades de toxicidad, base de la construcción del árbol de decisión, no son localizables en la bibliografía de referencia y, por tanto, para el lector de este artículo es imposible reproducirlo y, de esta forma, valorar críticamente la importancia de los resultados obtenidos.

M.C. Ahumada^a, L. Fosbrook^a, M. Sender^b
y M.A. Casado^a

^aDivisión de Desarrollo de Negocios y Economía de la Salud.

^bDpto. Medical-Affaire, Schering-Hough, S.A. Madrid. España.

Bibliografía

- Rubio-Terrés C, Romero FI, Burrell A, Domínguez-Gil A. Análisis farmacoeconómico del tratamiento de la artritis reumatoide resistente a metotrexato con las combinaciones de leflunomida-metotrexato o infliximab-metotrexato. *Rev Esp Reumatol* 2003;30:4-11.
- Choi HK, Seeger JD, Kuntz KM. A cost-effectiveness analysis of treatment options for patients with methotrexate-resistant rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:2316-27.
- Kavanaugh A, Heudebert G, Cush J, Jain R. Cost evaluation of novel therapeutics in rheumatoid arthritis (CENTRA): a decision analysis model. *Semin Arthritis Rheum* 1996;25:297-307.
- Maini R, William St Clair E, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al, for the ATTRACT Study Group. Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor alfa monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. *Lancet* 1999;354:1932-9.
- Kremer JM, Genovese M, Cannon GW, Caldwell JR, Cush JJ, Luggen ME, et al. Combination therapy of leflunomide and methotrexate is effective and well tolerated in rheumatoid arthritis patients inadequately responding to methotrexate alone (abstract THU0192). *Ann Rheum Dis* 2001;60(Suppl 1):134.
- Comité de expertos de la SER. Actualización del consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la terapia con agentes inhibidores del TNF en la artritis reumatoide. *Rev Esp Reumatol* 2002;29:51-5.
- Casado MA. Análisis parciales de evaluación económica de medicamentos: descripción de coste de la enfermedad, análisis coste-consecuencia, análisis de costes. Análisis de minimización de costes. En: Domínguez-Gil A, Soto J, editores. *Farmacoeconomía e investigación de resultados en salud: principios y práctica*. 2.ª ed. Salamanca: Europa Artes Gráficas, 2002; p. 173-208.
- Briggs AH, O'Brien B. The death of cost-minimization analysis? *Health Econ* 2001;10:179-84.
- Wong JB, Singh G, Kavanaugh A. Estimating the cost-effectiveness of 54 weeks of Infliximab for rheumatoid arthritis. *Am J Med* 2002;113:400-8.
- Kobelt G, Jönson L, Young A, Eberhardt K. The cost-effectiveness of infliximab (Remicade®) in the treatment of rheumatoid arthritis in Sweden and the United Kingdom based on the ATTRACT study. *Rheumatology* 2003;42:326-35.
- Rovira J, Antoñanzas F. Economic analysis of health technologies and programmes. A Spanish proposal for methodological standardization. *Pharmacoeconomics* 1995;8:245-52.
- Van Vollenhoven RF, Brannemark S, Lindblad S, Klareskog L, et al. Treatment with TNF α antagonists results in significant gradual increases in work-force participation: data from the STURE registry. ACR 66th Annual Scientific Meeting, New Orleans, 24-29 October, 2002 [abstract]. *Arthritis Rheum* 2002;46(Suppl):1431.
- Nota informativa de la Agencia Española del Medicamento sobre Leflunomida (ARAVA). Comunicación sobre riesgos de medicamentos. Ref: 2001/01, 13 de Marzo de 2001. Disponible en: <http://www.msc.es/agemed/csmh/>



Enfermedad de Still del adulto en una gestante: tratamiento y evolución

Sr. Director: La enfermedad de Still del adulto (ESA) es una enfermedad reumática inflamatoria de etiología desconocida que se caracteriza por fiebre en agujas, exantema evanescente, artralgias o artritis. La relación entre la enfermedad de Still del adulto y la gestación no está establecida¹, tampoco lo está el tratamiento a seguir en estas pacientes. Presentamos un caso de ESA y gestación.

Mujer de 28 años de edad, con antecedentes de hepatitis A a los 13 años y de enfermedad de Still del adulto a los 23 años, según los criterios clasificatorios de Yamaguchi et al². La paciente desarrolló fiebre, odinofagia, artritis de muñeca, tarso derecho y rodilla izquierda, hepatomegalia y esplenomegalia, leucocitosis con neutrofilia ($14 \times 10^9/l$ y 87%, respectivamente), y factor reumatoide, anticuerpos antinucleares y serologías de *Salmonella*, *Brucella*, *Toxoplasma*, virus de Epstein-Barr, parvovirus B19, virus de la inmunodeficiencia humana, virus de la hepatitis B y C negativos. Fue tratada con ácido acetilsalicílico 6 g al día, y los síntomas mejoraron, por lo que se fueron reduciendo las dosis hasta 2,5 g al día. A los 25 años de edad presentó un brote de enfermedad, fiebre y artritis de muñeca y tarso derechos. Se modificó el tratamiento por 30 mg de prednisona al día. Los síntomas mejoraron, se disminuyó la dosis de prednisona y se reinició el tratamiento con 2 g al día de ácido acetilsalicílico. A los 28 años quedó gestante. La exploración física evidenció un mínimo exantema y adenopatías, submandibular izquierda e inguinales bilaterales. El hemograma y la bioquímica fueron normales. La proteína C reactiva fue $< 3 \text{ mg/l}$ ($< 6 \text{ mg/l}$), la velocidad de sedimentación de 12 mm en la primera hora y la ferritina plasmática de 40 ng/ml (15-90). El examen obstétrico fue normal y las ecografías mostraron un crecimiento normal del feto durante

el embarazo. Hasta la semana 35 de gestación continuó con el mismo tratamiento, a partir de entonces y hasta el final de la gestación realizó tratamiento con 8 mg de metilprednisolona al día sin presentar síntomas ni signos de actividad de la enfermedad. A las 40 semanas y un día tuvo un parto eutócico. El recién nacido pesó 2.950 g, obtuvo una puntuación de APGAR de 10 al minuto y la exploración cardiológica fue normal. Durante el puerperio no se evidenció actividad de la enfermedad. La paciente continuó en tratamiento con 2 g de ácido acetilsalicílico al día.

Es bien conocida la influencia del embarazo en algunas enfermedades reumáticas. Durante el embarazo el 75% de las pacientes con artritis reumatoide mejoran de la enfermedad, y en muchos casos entran en remisión completa, pudiendo presentar brotes de ésta entre los 3 y los 4 meses después del parto⁹. En el lupus eritematoso sistémico existe un incremento del riesgo de brotes de la enfermedad durante el embarazo y en el posparto, así como de abortos espontáneos o de riesgo para el feto y la madre. En la esclerosis sistémica también existe un riesgo aumentado de prematuridad y de abortos¹⁰. La relación entre la gestación y la ESA se documenta en casos aislados, por lo que es difícil extraer conclusiones¹. Se describen cambios hormonales y/o inmunológicos asociados a la gestación que pueden influir en la expresión de la ESA^{4,6}. Otros trabajos afirman lo contrario⁷. La ESA puede iniciarse durante la gestación^{5,7,8}, en el puerperio^{4,5} o incluso después de un aborto⁴.

No está clara la influencia de la enfermedad en el embarazo: sólo existen casos descritos de abortos espontáneos⁴, alguno de parto prematuro⁷ y uno de muerte del feto en una paciente con ESA no controlada⁸.

No existe consenso respecto al tratamiento. Le Löet et al⁷ comunicaron su experiencia con 5 pacientes. Dos de ellas desarrollaron la enfermedad de Still del adulto durante el segundo trimestre de la gestación y fueron tratadas con glucocorticoides, a dosis entre 0,3 y 1 mg/kg/día, los signos clínicos y biológicos de la enfermedad desaparecieron en los 10 días siguientes en los 2 casos, por lo que se disminuyó la dosis de glucocorticoides progresivamente, en el momento del parto las pacientes recibían 20 mg al día de prednisona que se mantuvo en el puerperio. Otra paciente previamente afectada de ESA en tratamiento con 100 mg al día de indometacina quedó gestante. El tratamiento fue modificado por prednisona, 10 mg al día, considerando que era más seguro para la madre y el feto. Los brotes en el curso de la gestación se controlaron y no hubo recaídas durante el puerperio en ningún caso. Por último, una paciente con ESA controlada clínicamente y sin tratamiento al inicio de la gestación no realizó ninguno, ya que no se produjeron brotes en su transcurso; el parto y el puerperio fueron normales.

El tratamiento de la ESA durante el embarazo no está estandarizado. En los trabajos revisados se recomiendan glucocorticoides a dosis de 0,5 mg/kg/día ya que se considera más seguro para la madre y el feto⁷. El uso de ácido acetilsalicílico durante el primer trimestre de gestación se ha asociado con un incremento del riesgo de malformaciones congénitas, en especial al cierre prematuro del ductus arterioso, aunque un metaanálisis reciente no encuentra evidencias¹¹. También se ha asociado a alteraciones de la coagulación en la madre, o en el neonato y a la inhibición del parto con su utilización en el tercer trimestre¹².

Presentamos el caso de una gestante con enfermedad de Still del adulto que fue tratada con ácido acetilsalicílico y glucocorticoides. Se inició tratamiento con ácido acetilsalicílico interrumpiéndose en la semana 35 y se continuó con glucocorticoides hasta el final de la gestación. La paciente presentó una gestación normal con parto eutócico y sin brotes durante la gestación y el puerperio. Aunque se trata de un caso aislado y no podemos extraer conclusiones, según nuestra experiencia no podemos afirmar que exista relación entre la enfermedad de Still del adulto y la gestación.

M. Valls Roc^a, S. Holgado^a, M. Artigas^b
y A. Olivé^a

^aSección de Reumatología. ^bServicio de Pediatría.
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona
(Barcelona). España.

Bibliografía

- Holgado S, Valls Roc M, Olivé A. Enfermedad de Still del adulto. *Rev Esp Reumatol* 2001;28:32-7.
- Holgado S, Casado E, Olivé A, Tena X. Pronóstico y tratamiento de la enfermedad de Still del adulto. *Med Clin (Barc)* 1999;112:356.
- Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima Y, Kashiwagi H, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1993;20:424-30.
- De Miguel E, Cuesta M, Martín-Mola E, Gijón-Baños J. Adult Still's disease and pregnancy. *J Rheumatol* 1992;19:498.
- Kartz WE, Starz TW, Winkelstein A. Recurrence of Adult Still's disease after pregnancy. *J Rheumatol* 1990;17:373-4.
- Ohta A, Yamaguchi M, Kaneoka H, Nagayoshi T, Hiida M. Adult Still's disease: review of 228 cases from the literature. *J Rheumatol* 1987;14:1139-46.
- Le Löet X, Daragon A, Duval C, Thomine E, Lauret P, Humbert G. Adult onset Still's disease and pregnancy. *J Rheumatol* 1993;20:1158-61.
- Green J, Kanter Y, Barzilai D. Adult Still disease associated with pregnancy. *Isr J Med Sci* 1982;18:1037-9.
- Nelson JL, Ostensen. Pregnancy and rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23:195-212.
- Steen VD. Pregnancy in women with systemic sclerosis. *Obstet Gynecol* 1999;94:15-20.
- Kozer E, Nikfar S, Costein A, Boskovic R, Nulman I, Koren G. Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: A meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1623-30.
- Schiff E, Mashiach S. The use of low dose aspirin in pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1992;28:153-6.



Linfoma óseo tras tratamiento con metotrexato en la artritis reumatoide

Sr. Director: La utilización de metotrexato (MTX) a dosis bajas semanales es frecuente en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) y otras enfermedades reumatológicas. Aunque el potencial oncogénico de este fármaco es motivo de discusión, se han descrito en la última década varios casos de desarrollo de enfermedades linfoproliferativas (ELP), principalmente linfomas no hodgkinianos (LNH)¹. Presentamos un nuevo caso de enfermedad no Hodgkin de localización ósea en una paciente con AR en tratamiento con MTX.

Mujer de 67 años de edad, sin alergias conocidas ni hábitos tóxicos, con AR de 5 años de evolución. En tratamiento con 10 mg de MTX oral en dosis única semanal durante los últimos 3 años y buen control de la sintomatología articular. Seis años más tarde consulta por presentar un dolor refractario en la muñeca derecha durante los últimos 12 meses. La exploración física puso de manifiesto una importante tumefacción de la muñeca derecha con limitación del arco de movilidad articular, sin signos de artritis en otras localizaciones. En los análisis bioquímicos y hematológicos rutinarios únicamente llamaba la atención una anemia normocítica con rasgos de enfermedad crónica y recuento leucocitario de $6.900 \times 10^9/L$, con predominio de linfocitos (65%). El examen radiológico simple de la muñeca derecha reveló una gran imagen osteolítica del radio y los huesos del carpo con múltiples erosiones y un importante aumento de tejido extraóseo. La resonancia magnética evidenció la presencia de una masa de gran tamaño con importante destrucción de los huesos del carpo y el extremo distal del radio. Con la sospecha clínica de sarcoma óseo o sinovial se procedió a la toma de biopsia de la lesión, que fue informada como linfoma óseo B de células grandes difuso. En el estudio de extensión la TC toracoabdominal no se evidenciaron adenopatías ni infiltración tumoral en otras localizaciones; asimismo, no se detectaron anticuerpos para el virus de Epstein-Barr (VEB) en los estudios serológicos practicados. Con el diagnóstico preciso de linfoma óseo primario se inició tratamiento quimioterápico con esquema CHOP (adriamicina, doxorrubicina, vincristina y prednisona) y posterior radioterapia local de consolidación, lográndose la remisión completa de la enfermedad.

El MTX actualmente se ha convertido en terapia de primera línea en el tratamiento de la AR y otras enfermedades reumatológicas. El auge de este fármaco se debe a su rápido inicio de acción, buena tolerancia y baja incidencia de efectos secundarios a las do-

sis semanales que se administran habitualmente. Aunque existe controversia en cuanto a su potencial oncogénico, aún no están bien establecidos los riesgos del tratamiento crónico con esta terapia; se ha descrito un incremento en la incidencia de ELP y otras neoplasias de extirpe linfóide¹. El desarrollo de ELP en la AR es excepcional; el más comúnmente asociado es el LNH, de forma habitual en pacientes con serología positiva al VEB. La localización de este tipo de tumores en la AR suele ser atípica, con un aumento de las formas extraganglionares, como la localización ósea, de forma que las alteraciones inmunológicas que caracterizan la AR pueden afectar la sinovial y el tejido óseo adyacente de pequeñas articulaciones y ser responsable del desarrollo de neoplasias de extirpe linfóide². Otros factores relacionados con la aparición de ELP en pacientes con AR son la edad, el grado de agresividad de ésta, la coexistencia con otros procesos autoinmunes (como los síndromes de Felty o de Sjögren), el tratamiento previo con radioterapia o la administración de fármacos citotóxicos como el MTX³. Aunque el potencial oncogénico de la terapia con MTX es motivo actual de controversia, no debe descartarse esta posibilidad. En la bibliografía médica se recogen algo más de 100 casos de neoplasias linfoides secundarias a esta terapia. Parece que la dosis administrada y el tiempo de duración del tratamiento no son factores condicionantes para la aparición de este tipo de neoplasias³. Algunos estudios publicados recientemente demuestran que hasta un 60% de pacientes que desarrollan neoplasias linfoides en relación con la administración de MTX presentan serología positiva al VEB, y que la mayoría de ellos remiten tras retirarse la terapia inmunosupresora^{3,4}. Algunos autores incluso proponen que en pacientes asintomáticos con serología positiva al VEB, la supresión del MTX y la observación durante 4-8 semanas sería una actitud razonable^{3,4}.

A.I. Franco^a, A. Aragón^b, F. Marcos^a,
A. Martínez de la Casa^a y F.M. Gómez^a

^aServicios de Medicina Interna y ^bReumatología. Hospital Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina (Toledo). España.

Bibliografía

1. Camarasa F, Sánchez G, Macián MJ, Barba MA. Enfermedad de Hodgkin tras tratamiento con dosis bajas de metotrexato en la artritis reumatoide. *Rev Esp Reum* 1999;26:367-9.
2. Bacci G, Ferraro A, Casadei R. Primary lymphoma of bone. *J Chemother* 1991;3:189-93.
3. Ferraccioli GF, Casta L, Bartoli E, De Vita S, Dolcetti R. Epstein-Barr virus associated Hodgkin's lymphoma in a rheumatoid arthritis patient treated with methotrexate and cyclosporin. *A Arthritis Reum* 1995;38:867-8.
4. Kamel OW, Rijn M, Weiss LM, Zoppo G, Hench PK, Robbins BA, et al. Reversible lymphomas associated with Epstein-Barr virus occurring during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1993;328:1317-21.