

## ESTUDIO COMPARATIVO DEL USO DE METOTREXATE COMO MONOTERAPIA VRS. METOTREXATE MAS HTOROXICLOROQUINA EN ARTRITIS REUMATOIDE

### COMPARATIVE STUDY ON THE USE OF METHOTREXATE MONOTHERAPY VRS. METHOTREXATE PLUS HYDROXICLOROQUINA IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Marco Quiñónez-Sánchez\*, Sergio Murillo-Elvir\*\*

**RESUMEN. OBJETIVO:** Comparar dos estrategias terapéuticas en pacientes con artritis reumatoide.

**MATERIAL Y MÉTODOS.** Estudio prospectivo, comparativo. En el período de Marzo a Octubre de 1998 se evaluaron 23 pacientes con artritis reumatoide.

**RESULTADOS.** 12 pacientes recibieron metotrexate (15 mg/semana) monoterapia en forma subcutánea y 11 pacientes recibieron metotrexate (7.5 mg/semana) combinado con hidroxícloroquina (400 mg/d) por vía oral. El 100% de los pacientes perteneció al sexo femenino. La edad promedio fue de 49 años con una desviación estándar de  $\pm 9$ . Los efectos secundarios predominaron en el grupo de metotrexate combinado oral presentándose en el 90% de los pacientes.

**CONCLUSIÓN.** Ninguna de las dos estrategias demostró superioridad en efectividad sobre la otra.

**PALABRAS CLAVE:** Artritis reumatoide (AR), metotrexate (MTX), hidroxícloroquina.

**ABSTRACT. OBJECTIVE:** To compare two therapeutic strategies for patients with rheumatoid arthritis.

**MATERIAL AND METHODS.** Prospective, comparative study. From March to October, 1998, we evaluated 23 patients with rheumatoid arthritis. 12 patients received as therapeutic strategy methotrexate monotherapy (10 mg/wk) via subcutaneous and

11 patients received oral methotrexate (7.5 mg/wk) combined with oral hydroxycloquine (400 mg/day).

**RESULTS.** The medium age was 49 years with a standard deviation of  $\pm 9$ . The side effects were more frequent in the combined methotrexate group.

**CONCLUSION.** None of the therapeutic strategies demonstrate to be more efficient than another.

**KEY WORDS:** Rheumatoid arthritis (RA), methotrexate (MTX), hydroxycloquine.

#### INTRODUCCIÓN.

La artritis reumatoidea (AR) es una enfermedad sistémica que presenta un comienzo, curso clínico y pronóstico muy variable e impredecible, y por tanto su tratamiento siempre debe individualizarse.

En años recientes las estrategias terapéuticas han sido discutidas en detalle. La terapia tradicional, usualmente referida como el "Modelo Pirámide", inicia con drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINES). Si estas son insuficientemente efectivas, son luego reemplazadas con drogas antireumáticas de

\* Residente TU Año Postgrado de Medicina Interna, Universidad Nacional Autónoma de Honduras. \*\* Departamento de Medicina Interna, Instituto Hondureño de Seguridad Social.

segunda línea, las cuales se distinguen de los AINES principalmente por su potencial modificador de la enfermedad y retraso del inicio de acción. Estas drogas de segunda línea son también referidas como fármacos antirreumáticos de acción lenta (FARAL) o drogas antirreumáticas modificadoras de enfermedad. Debido a su potencial toxicidad, los FARAL deberían prescribirse solamente cuando los regímenes "suaves" han fallado.

Recientemente, los efectos beneficiosos de la estrategia pirámide han sido cuestionados debido a que la mejoría a largo plazo de la AR continúa siendo decepcionante. En pacientes con AR se ha incrementado la morbilidad y la calidad de vida está seriamente afectada por incapacidad funcional y pérdida de empleo. El modelo pirámide puede ser indeseable debido a que administrar FARAL solamente después de regímenes suaves prueban ser insuficientemente efectivos en retrasar la supresión de la inflamación. (1,2)

Es preferible que el proceso de enfermedad sea controlado lo más pronto posible, debido a que las anormalidades radiológicas aparecen en las articulaciones temprano en el curso de la enfermedad y están relacionadas con la extensión de la inflamación (3).

Los índices de toxicidad para los AINES y muchos FARAL recientemente han mostrado ser similares (4); por tanto, la exposición de pacientes a posibles reacciones adversas no son razón para retener el tratamiento con FARAL.

La práctica clínica actual está inclinándose a la introducción temprana de regímenes de segunda línea para AR (1-3). En los últimos 10 años ha habido un extenso programa de investigación clínica incluyendo estudios comparativos del metotrexate (MTX) versus

auranofín, azatioprina, sales de oro I.M. y ciclosporina A (5). El MTX es el FARAL que mejor relación tiene entre eficacia clínica y tolerancia (6). El MTX es ahora el fármaco de segunda línea más popular en los EEUU y otros países para el tratamiento de AR (7-9).

La combinación de FARAL no ha demostrado ser superior a drogas únicas (10). Tomando el MTX como el FARAL estándar, y en base a las posibles interacciones del mecanismo de acción, cinética y toxicidad, parece razonable su combinación con ciclosporina A, antimaláricos y quizá sulfasalazina(li).

En el presente estudio se investigó el uso de MTX en pacientes con AR diagnosticada en forma temprana como monoterapia versus MTX combinada con hidroxiclороquina. La efectividad fue medida por actividad de la enfermedad y progresión de anormalidades radiológicas.

---

## MÉTODOS.

### *Pacientes.*

Todos los pacientes que se presentaron a la consulta externa de reumatología del Instituto Hondureño de Seguridad Social (IHSS) con AR (diagnosticada de acuerdo a los criterios de la Academia Americana de Reumatología (ARA) de 1987) cuya evolución al momento del diagnóstico fue menor de tres años, en el período comprendido entre Marzo a Octubre de 1988.

Los criterios de inclusión fueron:

1. Mayor de 17 años
2. Enfermedad reumática activa
3. Ausencia de deformación o destrucción articular por progresión de la enfermedad.

Los criterios de exclusión fueron:

1. Condiciones comórbidas que pudieran interferir con alguna de las estrategias terapéuticas.
2. Tratamiento previo o reciente con FARAL, glucocorticoides orales o terapia inmunosupresora.
3. Embarazo conocido, probable o lactancia materna y,
4. Enfermedades psiquiátricas y trastornos mentales.

#### *Tratamiento.*

Los pacientes que ingresaron al estudio fueron asignados al azar a uno de los dos grupos terapéuticos.

El primer grupo fue asignado al tratamiento con MTX monoterapia a dosis de 15 mg/semana utilizado por vía subcutánea, aplicada con jeringa de insulina inyectada en forma perpendicular en la región glútea, con técnica de "Z" con estiramiento de piel.

El segundo grupo recibió combinación de MTX por vía oral a dosis de 15 mg/semana más hidroxyclo-roquina vía oral a dosis de 400 mg/día.

El uso de AINES fue permitido en ambos grupos, los cuales, tanto las dosis como el tipo podían ser modificados en cualquier tiempo.

A cada grupo se le agregó a su esquema terapéutico ácido fólico vía oral a dosis de 2.5 mg/día con el fin de disminuir el riesgo de cambios megaloblásticos por uso de MTX, sin perder su efectividad terapéutica.

El uso de glucocorticoides sistémicos no fue permitido en el estudio. Sin embargo se permitieron los esteroides en inyecciones intrarticulares en pacientes que lo requerían.

La falta de seguimiento mayor de dos meses y la supresión del tratamiento por intolerancia o efectos adversos al MTX o hidroxyclo-roquina se calificó como abandono y discontinuación del estudio. Tampoco fue aceptada la modificación de dosis de estos fármacos por efectos adversos.

#### *Evaluación de Puntos Primarios.*

La evaluación clínica de estos pacientes se realizó en la consulta externa de reumatología del IHSS cada mes y los parámetros laboratoriales se evaluaron cada dos meses. Se realizó una evaluación radiológica al inicio del estudio y otra al finalizar ocho meses de seguimiento.

Los puntos primarios de evaluación se determinaron por:

1. **Capacidad funcional** (Health Assessment Questionnaire). El rango de calificación del cuestionario varía de 0 a 3 (puntuación de incapacidad); 0 es la mejor puntuación (sin problemas) y tres es el peor.
2. **Dolor y rigidez matutina.** Evaluada por interrogatorio y anamnesis (rigidez matutina, artralgias).
3. **Tumefacción articular.** Evaluada al examen físico por presencia o no de sinovitis, derrame articular.
4. **Velocidad Eritrosedimentación.** Método de Westergren: <30 mm/hora en mujeres y <20 mm/hora en varones.
5. **Radiología.** Presencia o no de erosiones articulares y/o pinzamiento en articulaciones de manos, evaluada por médico radiólogo.

#### *Evaluación adicional.*

Puntos de evaluación secundarios fueron proteína C reactiva, hematocrito, hemoglobina, volúmenes corpusculares, FSP, ami-

notransferasas y fosfatasa alcalina. El estado de Factor Reumatoide (FR) se determinó al inicio del estudio como positivo o negativo indicado por la prueba de látex. Las reacciones adversas a los medicamentos fueron registradas en detalle según reportaron los pacientes o indicados por análisis laboratoriales.

## RESULTADOS.

Ingresaron en el estudio 23 pacientes que tuvieron un seguimiento en ocho meses (Tabla 1). Dos pacientes que ingresaron al grupo de MTX más hidroxycloquinina, no fueron incluidos en ninguno de los análisis; una no se presentó a las evaluaciones en consulta externa y otra presentó intolerancia al medicamento. Una paciente del grupo de MTX S.C. rechazó el medicamento y fue excluida del estudio.

El 39.1% de pacientes presentaban además de la enfermedad reumática otras enfermedades médicas; 33.3% hipertensión arterial, 11.1% bocio no tóxico, 11.1% hipotiroidismo, 33.3% fibromialgia y 11.1% asma bronquial. Ninguna de estas pacientes tenían contraindicaciones para recibir tratamiento.

Las pacientes que recibieron seguimiento, 12 fueron asignados al grupo de MTX monoterapia y 13 al grupo de MTX más hidroxycloquinina. Todos los pacientes pertenecían al sexo femenino. La edad media en ambos grupos fue de 49 años con una desviación estándar de  $\pm 9$ .

El inicio de los síntomas de la artritis reumatoide osciló entre uno y tres años por lo cual se determinó inicio temprano de la enfermedad en este grupo de pacientes. Las variables del estado de enfermedad al inicio del estudio fue similar en ambos grupos.

En los puntos primarios de evaluación se observó que la capacidad funcional al inicio del estudio estaba comprometida en el 100% de pacientes: 8.3% grado tres, 33% grado dos y 58% grado uno en el grupo de MTX monoterapia; comparado con 63% grado dos y 36% grado uno en el grupo de tratamiento combinado.

A los ocho meses de seguimiento se observó una mejoría de la capacidad funcional en el grupo de MTX S.C. en 16% con la mínima afección (grado 0), 75% con afección grado uno y 8% con grado dos; en el grupo de MTX combinado los resultados fueron 9% con grado 0, 54% con grado uno y 45% con grado dos. En un paciente de cada grupo se observó que la capacidad funcional estaba comprometida severamente (grado tres) al inicio del estudio (Tabla 1 y 2).

La rigidez matutina mayor de una hora estuvo presente en todas las pacientes en el inicio del estudio. A los ocho meses la rigidez matutina disminuyó en un 50% del grupo de MTX S.C. y en 45% en el grupo de MTX combinado.

La eritrosedimentación fue importante en el seguimiento de la actividad de la enfermedad y no hubo diferencias considerables en ambos grupos. Las 23 pacientes presentaban elevación mayor de lo normal del VES al inicio del estudio. En 75% del grupo de MTX S.C. la VES se normalizó al término de ocho meses de seguimiento comparando con 54% del grupo de MTX combinado (Tabla 2).

Se dispuso de evaluación radiológica en todas las pacientes al inicio y al final de la evaluación. Se presentaron erosiones óseas al inicio del estudio en 23% de pacientes; no se observó progresión radiológica de la enfermedad en ambos grupos.

El factor reumatoide (FR) fue positivo en 17%, el cual se determinó al inicio del estudio. La proteína C reactiva se encontró positiva en 30% al inicio y fue positiva 16% del grupo de MTX S.C. y en 36% del grupo combinado. La valoración de pruebas hematológicas (VCM) y aminotransferasas no mostraron alteraciones. Se presentaron leves elevaciones en aminotransferasas en dos pacientes en el grupo de MTX S.C. sin embargo estas no sobrepasaron el doble del valor normal y luego se normalizaron en término de dos meses (Tabla 3).

TABLA 1

EVALUACIÓN PUNTOS PRIMARIOS EN GRUPO DE MT MONOTERAPIA

NI -Normal

	CAPACIDAD FUNCIONAL				RIGIDEZ		TUMEFAC.		VES		PROGRESION RX
	0	1	2	3	SI	NO	SI	NO	NI	≡	
INICIO	-	7	4	1	12	-	4	8	-	12	5
2 MES	-	8	4	-	12	-	4	8	-	12	-
4 MES	1	8	3	-	9	3	3	9	4	8	-
6 MES	-	9	3	-	8	4	1	11	7	5	-
8 MES	2	9	1	-	6	6	2	10	9	3	-

TABLA2

EVALUACIÓN PUNTOS PRIMARIOS GRUPO MTX COMBINADO

NI=Normal

	CAPACIDAD FUNCIONAL				RIGIDEZ		TUMEFAC.		VES		PROGRESION RX
	0	1	2	3	SI	NO	SI	NO	NI	≡	
INICIO	-	4	7	3	11	-	5	6	-	11	3
2 MES	-	4	6	-	11	-	3	8	-	11	-
4 MES	-	5	6	-	10	1	1	10	3	9	-
6 MES	-	5	6	-	7	4	4	7	4	7	-
8 MES	1	6	5	-	5	6	3	8	6	5	-

Los efectos secundarios se observaron más frecuente en el grupo de MTX combinado con hidroxiclороquina y éstos fueron náuseas en tres pacientes (27%), dispepsias en siete pacientes (63%). Las dispepsias se presentaron solamente en dos pacientes (16%) en el grupo de MTX monoterapia (Gráfica 1).

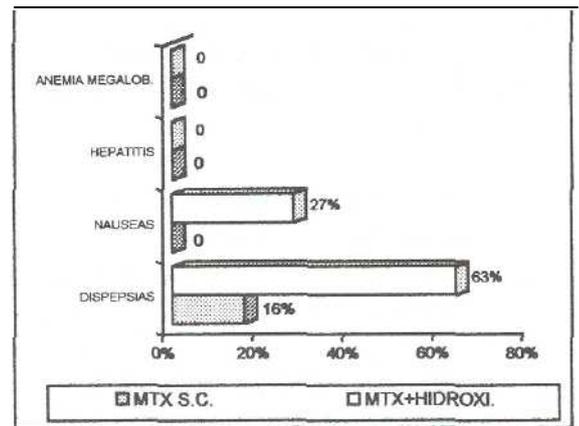
Se utilizó esteroide intraarticular en un paciente con síndrome del túnel carpiano.

TABLA 3

EVALUACIÓN DE PUNTOS SECUNDARIOS EN PACIENTES DE AMBOS GRUPOS

PUNTOS	MTX S.C.		MTX COMBINADO	
	INICIO	8 MESES	INICIO	8 MESES
PCR	3 ≡	2 ≡	4 ≡	4 ≡
VCM	NI	NI	NI	NI
TGO	NI	NI	NI	NI
TGP	NI	NI	NI	NI
FR	3+	--	1+	--

NI = Normal



GRÁFICA 1

EFFECTOS ADVERSOS MAS FRECUENTES EN AMBOS GRUPOS DE TRATAMIENTO

DISCUSIÓN.

Los hospitales públicos de nuestro país no cuentan con la mayoría de los fármacos antirreumáticos de acción lenta o segunda línea, que además a nivel privado, debido a los altos costos y el tiempo prolongado de su uso son de difícil adquisición. El metotrexate y la hidroxiclороquina están incluidos en el cuadro básico de medicamentos del IHSS.

La ventaja del metotrexate sobre otros FARAL, a parte de su eficacia según han demostrado varios estudios (7), es la aceptación del paciente debido a su fácil administración (oral y parenteral) y a la dosis única semanal, sin embargo no está exento de efectos adversos al igual que otros fármacos (12-14).

En la literatura mundial se reportan estudios del metotrexate comparando su efectividad con otros FARAL, los cuales han demostrado que en muchos casos es superior a otros. Hasta donde sabemos, no se han reportado estudios del uso de metotrexate en AR por administración subcutánea, por lo que fue uno de los aspectos considerados al realizar el presente trabajo con dos estrategias terapéuticas evaluando el curso de la enfermedad reumática mediante puntos primarios y secundarios. En ambas estrategias se compararon los resultados evaluando los puntos primarios. Se observó mejoría de la capacidad funcional, rigidez matutina y tumefacción de las articulaciones comprometidas en ambos grupos.

Ninguna de los dos estrategias demostró superioridad en eficiencia. No se encontró progresión de la enfermedad hacia deformidad o destrucción articular en los dos grupos. Los efectos secundarios prevalecieron en el grupo que recibió metotrexate combinado con hidroxiquina, la sintomatología gástrica fue la más importante.

Durante el seguimiento y al final de la evaluación no se observaron cambios megaloblásticos (según resultados de volúmenes corpusculares), ni alteración o elevación de enzimas hepáticas que indicaran estudio histopatológico (biopsia hepática) en ninguno de los dos grupos.

## Conclusiones

De acuerdo a los resultados obtenidos se concluye:

1. Ninguna de las dos estrategias terapéuticas demostró mayor efectividad en forma significativa.
2. El uso de metotrexate por vía subcutánea presentó menos efectos adversos gastrointestinales en comparación con el grupo de pacientes que recibió metotrexate combinado con hidroxiquina.
3. El uso de ácido fólico agregado a ambas estrategias terapéuticas disminuyó el riesgo de cambios megaloblásticos por uso de metotrexate, sin perder su efectividad terapéutica.
4. El costo de metotrexate es menor comparado con otros fármacos.

## BIBLIOGRAFÍA.

1. Peck B. Rheumatoid arthritis. Early intervention can change outcomes. *Adv Nurse Pract*. 1998 Jul; 6(7): 34-38.
2. Li E, et al. Disease-modifying antirheumatic drugs. *Curr Opin Rheumatol*. 1998 May;10(3):159-168.
3. Heide A, Jacobs JW. The effectiveness of early treatment with "second-line" antirheumatic drugs. *Ann of Int Med*. 1996 Abr; 124(8):699-707.
4. Iqbal MP, et al. The effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the disposition of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Biopharm Drug Dispos*. 1998 Apr; 19(3): 163-167.
5. Ali ML, et al. Efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Bangladesh Med Res Counc Bull*. 1997Dec;23(3):72-76.
6. Van Ede AE, et al. Methotrexate in rheumatoid arthritis: an update with focus on mechanism involved in toxicity. *Semin Arthritis Rheum*. 1998 Apr;27(5): 277-292.
7. Weinblatt ME, Weissman BN, Holdsworth DE y cols. Long-term prospective study of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: 84 month update. *Arthritis Rheum*. 1992;35:129-137.
8. Weinblatt ME, et al. Long-term prospective study of methotrexate in rheumatoid arthritis: Conclusion after 132 months therapy. *J Rheumatol*. 1998 Feb; 25(2):238-242.
9. Bologna C, et al. Methotrexate as the initial second-line disease modifying agent in the treatment

- of rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol*. 1997 Nov-Dec; 15(6):597-601.
10. First DE. The rationale use of methotrexate in rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. *Br J Rheumatol*. 1997 Nov; 36(11): 1196-1204.
  11. Herrero-Beamunt G, Martín Mola E, Riestra Noriega JL y Tornero Molina J (Eds.). *Manual de enfermedades reumáticas de la SER*. Ed. Dogma, Barcelona, 1992.
  12. Weinblatt ME. Methotrexate in rheumatoid arthritis: Toxicity issues. *Brit J Rheum*. 1996; 35:403-406.
  13. Weinblatt ME, Coblyn JS, Fox DA y cois. Efficacy of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Eng J Med*. 1985; 312:818-822.
  14. Ortiz Z, et al. The efficacy of folic acid and folinic acid in reducing methotrexate in rheumatoid arthritis: A metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol*. 1998 Jan; 25(1): 36-43.