

Formación médica continuada

## ¿Cómo hacer buen uso del metotrexato en artritis reumatoide?

Samuel Hernandez-Baldizon

Servicio de Reumatología, Hospital de Cruces, Baracaldo, Vizcaya, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 5 de noviembre de 2010

Aceptado el 27 de enero de 2011

On-line el 25 de setiembre de 2011

#### Palabras clave:

Artritis reumatoide

Metotrexato

Práctica clínica

Dosis

Efectos secundarios

Reacciones adversas

### R E S U M E N

El metotrexato (MTX) es el fármaco modificador de la enfermedad de primera elección en artritis reumatoide. A pesar del uso casi generalizado por reumatólogos en todo el mundo, hay mucha discordancia entre la forma de iniciar la dosis, la vía de administración y la forma de realizar el incremento de dosis. En este artículo se planteamos un esquema simplificado del uso de este fármaco a individualizar en cada caso, basado en los aspectos farmacológicos, guías y protocolos de manejo publicados en revistas de impacto de nuestra especialidad en los últimos años. Se revisa además las reacciones adversas y efectos secundarios y cómo realizar el seguimiento de éstos.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### How To Effectively Use Methotrexate in Rheumatoid Arthritis?

#### A B S T R A C T

Methotrexate (MTX) is the first choice disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis. In spite of its generalized use by rheumatologists worldwide, there is a general lack of agreement regarding the route of administration, the start-up dose and the way to increase the same. In this article we propose a simplified outline for the use of the drug that should be individualized, based on its pharmacological aspects, guidelines and recommendations published in high impact factor journals during the past few years. Adverse reactions and side effects, as well as their follow up are also reviewed.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

#### Keywords:

Rheumatoid arthritis

Methotrexate

Clinical practice

Dose

Side effects

Adverse reactions

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica autoinmunitaria caracterizada fundamentalmente por una poliartritis simétrica episódica, crónica, erosiva, deformante y que produce discapacidad articular a largo plazo si no se logra controlar. Actualmente, el metotrexato (MTX) es el fármaco modificador de la enfermedad más usado en AR y el de primera elección<sup>1-3</sup>. A pesar de su aplicación terapéutica casi generalizada, existe mucha discordancia por parte de los reumatólogos en cuanto a la dosis de inicio, el incremento de la misma y la vía de administración (fig. 1).

En este artículo planteamos un escenario clínico simplificado que puede servir de recomendación general a individualizar en cada caso. Nuestra propuesta se sustenta en el análisis de los artículos de revisión, metaanálisis, consensos y guías de práctica clínica publicados en los últimos cinco años en revistas de impacto de nuestra especialidad.

### ¿Cómo funciona?

El MTX es un antimetabolito que actúa inhibiendo competitivamente la dihidrofolato reductasa. Esta enzima participa en la formación del tetrahidrofolato necesaria para la formación del nucleósido timidina, requerido para la síntesis de ADN, ARN, timidilatos y proteínas. Inhibe parcialmente el sistema inmunitario<sup>4</sup> y, aunque no se conoce bien su mecanismo, reduce la inflamación articular autoinmunitaria a largo plazo.

### ¿Qué aspectos farmacológicos hay que tener en cuenta?

La absorción oral del MTX es dependiente de la dosis y varía significativamente acorde al tránsito intestinal. Las comidas, la diarrea y los antibióticos no absorbibles disminuyen la absorción, mientras que el estreñimiento la aumenta. La biodisponibilidad media oral es del 33% y la parenteral del 77%. Una vez en suero, el 50% circula unido a proteínas, con una vida media de entre

Correo electrónico: [samuel.hernandezbaldizon@osakidetza.net](mailto:samuel.hernandezbaldizon@osakidetza.net)

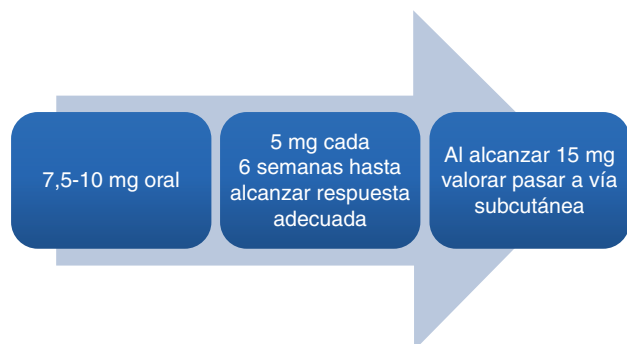


Figura 1. Inicio e incremento de dosis.

3 a 10 horas. La excreción se efectúa en un 90% por vía renal y un 10% gastrointestinal<sup>5</sup>. Estos son aspectos que debemos de tener en cuenta a la hora de valorar el riesgo de reacciones adversas y efectos secundarios del fármaco, ya que su frecuencia aumenta proporcionalmente a sus niveles plasmáticos (tabla 1).

### ¿Cuándo iniciar el tratamiento?

Se debe iniciar el tratamiento de base con fármacos modificadores de la enfermedad en cuanto se realiza el diagnóstico<sup>2</sup>. Éste se basa principalmente en la anamnesis y en la exploración física, y menos en los criterios de clasificación. El paciente suele referir dolor, rigidez y tumefacción matutina. La exploración física muestra tumefacción simétrica y dolor a la palpación articular. Sin embargo, estos hallazgos no son exclusivos de la AR en estadio precoz y se debe de realizar un diagnóstico diferencial. Los criterios de clasificación publicados en septiembre de 2010 de AR ACR/EULAR<sup>6</sup> tienen como finalidad clasificar precozmente a los pacientes que se pueden beneficiar de este tratamiento en las fases iniciales de la enfermedad.

### ¿Qué pruebas se deben realizar antes del inicio del tratamiento?

Se debe de realizar un cribado incluyendo la valoración de posibles factores de riesgo de toxicidad (como la ingesta de alcohol), hemograma, PCR y VSG, creatinina plasmática, transaminasas, albúmina, anticuerpos contra hepatitis B y C, factor reumatoide, anticuerpos anticirulina, perfil lipídico, prueba de embarazo y radiografía simple de tórax, manos y pies<sup>1,3</sup>. Se recomienda asimismo la aplicación de la vacuna contra el neumococo y el virus de la gripe estacional<sup>1</sup>. Se debe valorar la realización de serología frente al VIH<sup>3</sup> (tabla 2).

Tabla 1

Principales interacciones del metotrexato

Amoxicilina	Indometacina
Trimetoprima	Nabumetona
Triamtereno	Doxiciclina
Omeprazol	Penicilina G
Tamoxifeno	Flurbiprofeno
Ketoprofeno	AAS
Clotrimoxazol	Tazobactam
Piroxicam	Sulfametoxazol
Diflunisal	Mercaptopurina
Ketorolaco	Etodolaco
Diclofenaco	Aciclovir
Piperacilina	Fenilbutazona
Naproxeno	Citarabina
	Kanamicina

Modificado de <http://www.drugs.com/methotrexate.html>.

Tabla 2

Pruebas que se deben realizar previo al tratamiento

Hemograma
Transaminasas
PCR y VSG
Creatinina plasmática
Serología de la hepatitis B y C
Albúmina plasmática
Radiografía simple de manos, pies, tórax

El paciente y el médico deberán valorar el dolor y/o la actividad global de la enfermedad (escala visual de 0-10). El médico deberá realizar un recuento estándar de 28 articulaciones calculando un índice de actividad de la enfermedad como por ejemplo el DAS28. Si es positiva para actividad (DAS28 superior a 3), se indica el tratamiento.

### ¿Con qué dosis se inicia?

Existen múltiples formas de abordar el tratamiento y cada reumatólogo tiene su forma particular de inicio, especialmente en lo referente a la vía de administración y en el incremento de la dosis terapéutica. A continuación, hacemos referencia a las publicaciones sobre consensos de tratamiento y revisión sistemática de la literatura<sup>1-3,7</sup>. Tradicionalmente, se ha recomendado iniciar con dosis de 7,5 a 10 mg semanales en un solo día durante 4 semanas asociado a ácido fólico en dosis de 5-10 mg el día después de la toma de MTX. Posteriormente, realizando un aumento progresivo de entre 2,5-5 mg cada 2-4 semanas hasta lograr una dosis de 25 mg entre los 3 y 6 primeros meses desde el inicio del tratamiento<sup>5</sup>, dado que las dosis elevadas de 25-30 mg semanales son más eficaces como fármaco modificador de la enfermedad que las de 10-15 mg<sup>3</sup>.

Las dosis de inicio condensadas GUIPCAR-SER suelen variar de 7,5-15 mg semanales vía oral (4 a 6 comprimidos de 2,5 mg)<sup>1</sup>. A partir de los 15 mg de dosificación se recomienda pasar a vía parenteral para optimizar la biodisponibilidad (33% oral vs. 77% parenteral)<sup>1</sup>.

No obstante, en una revisión sistemática de la literatura sobre el uso del MTX<sup>3</sup> se recomienda iniciar tratamiento con 10-15 mg oral, escalando 5 mg cada 2 semanas hasta 20-30 mg, según la respuesta clínica y la tolerancia del mismo. La administración parenteral del fármaco debe considerarse en el caso de mala respuesta o intolerancia.

Además, se debe monitorizar la respuesta-eficacia del fármaco incluyendo un recuento de articulaciones afectadas<sup>8</sup>, utilizando por ejemplo el DAS28 que ha sido validado y revisado para este fin en los últimos años<sup>9</sup>.

### ¿Qué reacciones adversas y efectos secundarios debemos prever?

La evidencia de los factores de riesgo de toxicidad severa por MTX sugiere que un aclaramiento de creatinina de menos de 79 ml/min, incrementa el riesgo de toxicidad pulmonar severa y que la hipoalbuminemia en estos pacientes se relaciona con toxicidad hepática y pulmonar<sup>10,11</sup>. La anomalía en la radiografía simple de tórax, más que las pruebas de función respiratorias, es predictora de riesgo de aumento de neumonitis por MTX<sup>12,13</sup>. Los subgrupos de pacientes con riesgo adicional de desarrollar insuficiencia hepática secundaria al fármaco son obesos, diabéticos y pacientes con hepatitis viral o alcohólica<sup>14,15</sup>. Sumando esta evidencia observacional a la opinión de expertos sobre las contraindicaciones del fármaco en ensayos clínicos aleatorizados en los últimos 15 años, se desaconseja administrar MTX en presencia de enfermedad renal significativa, hepatopatía, leucopenia de menos de 3.000/mm<sup>3</sup>, trombocitopenia de menos de 100.000/mm<sup>3</sup>, edad de más de 70 años, neoplasia maligna, embarazo o problemas

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3383282>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3383282>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)