

Original

Efectos adversos al metotrexate en una consulta externa de Reumatología

Kleyramal D. J. Álvarez-Femayor¹, Joselen A. Aray-Álvarez¹,
Yurilís J. Fuentes-Silva¹

¹Universidad de Oriente, Departamento de Medicina, Ciudad Bolívar, Venezuela

RESUMEN

Fecha de envío

11/11/22

Fecha de aprobación

28/11/22

Palabras claves

metotrexate, efectos
adversos, artritis, artritis
reumatoide

Autor para

correspondencia

Correo electrónico:
yurilisfuentes@gmail.com
(Y. J. Fuentes-Silva)

Introducción: El metotrexate (MTX) es un fármaco ampliamente utilizado en el tratamiento de diversas enfermedades reumáticas como artritis reumatoide y artritis psoriásica, siendo un medicamento bien tolerado, económico y con eficacia comprobada en el control de los síntomas articulares y extraarticulares.

Metodología: Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, transversal; se revisaron 1.441 historias médicas de una Consulta Externa Privada de Reumatología en el Centro Clínico Universitario de Oriente en Ciudad Bolívar, Venezuela en el periodo diciembre 2011 a diciembre 2019; de esas historias se seleccionaron 202 historias de pacientes que recibieron MTX, excluyéndose 52 historias porque no cumplieron consultas sucesivas, quedando para el análisis 150 historias.

Resultados: la muestra estuvo representada por 150 pacientes, cuya edad promedio fue de $50,2 \pm 14,3$ años, el sexo predominante fue el femenino con 83,3% (n=125). La principal indicación del metotrexate fue para el tratamiento de artritis reumatoide con 56,0% (n=84). Se presentaron efectos adversos en 16,7% de los casos, siendo la intolerancia gástrica el más frecuente con 36,0% (9 pacientes). No se encontró relación con la dosis del metotrexate y la presentación de efectos adversos.

Conclusión: Se evidenció una baja tasa de efectos adversos al MTX en pacientes con enfermedades reumáticas, no relacionado a la dosis y en menos del 10% de los casos fue necesario realizar cambio de tratamiento.

Adverse effects of methotrexate in a rheumatology outpatient clinic

ABSTRACT

Keywords

methotrexate, side
effects, arthritis, rheuma-
toid arthritis

Introduction: Methotrexate (MTX) is a drug widely used in the treatment of various rheumatic diseases such as rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis, being a well-tolerated, inexpensive drug with proven efficacy in the control of joint and extra-articular symptoms.

Methodology: A descriptive, retrospective, cross-sectional study was conducted, 1,441 medical records were reviewed from a Rheumatology Private Outpatient Clinic at the Centro Clínico Universitario de Oriente in Ciudad Bolivar, Venezuela in the period December 2011 to December 2019; from these records, 202 records of patients who received MTX were selected, excluding 52 records because they did not complete successive consultations, leaving 150 records for the analysis.

Results: the sample was represented by 150 patients, whose average age was 50.2 ± 14.3 years, the predominant sex was female with 83.3% (n=125). The main indication for methotrexate was for the treatment of rheumatoid arthritis with 56.0% (n=84). Adverse effects

occurred in 16.7% of cases, with gastric intolerance being the most frequent with 36.0% (9 patients). No relationship was found with the dose of methotrexate and the presentation of adverse effects.

Corresponding author

Email:
yurilisfuentes@gmail.com
(Y. J. Fuentes-Silva)

Conclusion: A low rate of adverse effects to MTX was evidenced in patients with rheumatic diseases, not related to the dose, and in less than 10% of the cases it was necessary to change treatment.

INTRODUCCIÓN

El metotrexate (MTX) es un antimetabolito del ácido fólico¹, que comenzó a utilizarse desde la década de los cincuenta para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) y artritis psoriásica². El MTX es un medicamento económico y con baja tasa de efectos adversos en comparación con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs). El MTX tiene diferentes mecanismos de acción con acciones como antiinflamatorio, antiproliferativo e inmunosupresor³.

En cuanto al efecto antiinflamatorio, el MTX induce la liberación extracelular de adenosina, actuando sobre los receptores A2 y A3, impidiendo la síntesis de sustancias proinflamatorias (TNF- α e IFN- γ). Una vez dentro de la célula, los poliglutamatos de MTX se unen de forma competitiva (y con mayor afinidad que la enzima DHFR) a varias enzimas e inhiben su función, estas enzimas son DHFR, timidilato sintasa (TYMS) y 5-aminoimidazol-4-carboxamida ribonucleótido formiltransferasa (AICAR formiltransferasa). Al inhibir la AICAR formiltransferasa, se genera acumulación intracelular de AICAR, que conduce a mayor liberación de adenosina en la sangre. Este mediador activa receptores extracelulares A2a, A2b y A3 en los monocitos y los macrófagos, inhibe la producción de factor de necrosis tumoral alfa (TNF), IL-6 e IL-8, promueve la transcripción de ARNm para el receptor antagonista de IL-1 y aumenta la secreción IL-10, potente antiinflamatorio. La activación de los receptores de adenosina sobre las células endoteliales humanas inhibe la producción de IL-6 e IL-8 y disminuye la expresión de E-selectina en la superficie celular⁴.

La toxicidad del MTX por vía oral se ha descrito como dosis dependiente y también idiosincrático. Las dosis iniciales de 20 mg han demostrado mayor eficacia, pero mayor incidencia de intolerancia. Las dosis iniciales de 12,5-20 mg/semana por vía oral comparadas con dosis bajas de 5-10 mg han demostrado mayor eficacia sin aumento de toxicidad. En estudios retrospectivos la vía parenteral ha evidenciado menos reacciones adversas gastrointestinales, probablemente por la mayor biodisponibilidad⁵.

Efectos secundarios del MTX como estomatitis ulcerativa, náuseas, vómitos, dolor abdominal, entre otros, se presentan en aproximadamente 10% de los pacientes con psoriasis y AR. Algunos estudios han sugerido que, en pacientes con mal cumplimiento, eficacia insuficiente y/o efectos secundarios gastrointestinales (cuando el MTX se administra por vía oral) se debe considerar el espaciamiento de la dosis, o bien el cambio a la vía de administración subcutánea, bien sea a la misma dosis o a la dosis mínima eficaz⁶.

Para evitar efectos adversos e intolerancia, se ha recomendado la prescripción de al menos 5 mg de ácido fólico por semana cuando se administra MTX, debido a que reduce significativamente la toxicidad hepática e intolerancia gastrointestinal sin afectar la eficacia clínica⁵, asimismo, es importante el control de pacientes de edad avanzada que consumen el fármaco: algunos estudios confirman que la edad no influye en la eficacia de este fármaco, sin embargo, en las personas mayores de 65 años se ha observado un incremento de los efectos adversos, debido al deterioro de la función hepato-renal y la disminución de reservas de folato en esta población⁷.

En la práctica clínica diaria, muchos de los efectos adversos graves del MTX en los adultos mayores vienen ocasionados por errores en la administración, por lo que, se debe prestar atención a las prescripciones de las dosis, los medicamentos que pueden inducir toxicidad al consumirlos conjuntamente con MTX, y la valoración de posibles factores de riesgo de toxicidad⁷.

Las guías de tratamiento coinciden en que el MTX debe ser el fármaco de primera línea para la AR y artritis psoriásica^{8,9}, dado su bajo costo y buen perfil de seguridad, actualmente es el medicamento más utilizado para el tratamiento de la AR en todo el mundo y ha resultado ser más efectivo que otros FARMEs⁴, existiendo un bajo porcentaje de efectos adversos en contraposición a una alta efectividad, tolerancia y seguridad. Aun así, no se pueden pasar por alto los reducidos casos en los que se presentan dichos efectos, las razones y las medidas o recomendaciones que se pueden implementar para evitarlos. El objetivo de este

trabajo fue describir los efectos adversos al metotrexate en pacientes de una Consulta Externa de Reumatología.

MATERIALES Y METODOS

El estudio fue de tipo descriptivo, retrospectivo, transversal, se revisaron 1.441 historias médicas, de las cuales se seleccionaron 202 historias de pacientes que tenían indicación de metotrexate, se excluyeron 52 historias porque no tenían consulta sucesiva, quedando para el análisis 150 historias clínicas de pacientes que recibieron MTX en una Consulta Externa de Reumatología de un centro privado en el Centro Clínico Universitario de Oriente en Ciudad Bolívar, Venezuela. Se recolectaron datos sociodemográficos, tipo de enfermedad reumática, medicación, efectos adversos al MTX y desenlace tras el efecto adverso. Los datos del estudio se registraron manualmente en un formulario de *Google Forms*, de donde se generó automáticamente una base de datos en el programa Microsoft Excel® 2010; se utilizaron técnicas descriptivas como la media, desviación estándar, además de distribución de frecuencias.

Este trabajo contó con la aprobación del Comité de trabajo de grado de la Universidad de Oriente bajo el código TGM-12-14 de la Universidad de Oriente, Venezuela.

RESULTADOS

La muestra estudiada estuvo representada por 150 pacientes, la edad promedio fue $50,2 \pm 14,3$ años. El sexo predominante fue el femenino con 83,3% (n=125). Los pacientes tenían en promedio $12,72 \pm 6,26$ años de estudio, con un tiempo de evolución de su enfermedad de $6,5 \pm 7,8$ años. El tiempo promedio recibiendo MTX fue de $29,2 \pm 43,4$ meses (Tabla 1).

Tabla 1 Distribución de pacientes según características sociodemográficas.

Características sociodemográficas	n (%) N=150
Edad (años) (X ± DS)	50,2 ± 14,3
Sexo	
Femenino	125 (83,3)
Masculino	25 (16,7)
Años de estudio* (X ± DS)	12,72 ± 6,26
Tiempo de evolución de la enfermedad (años) (X ± DS)	6,54 ± 7,77
Tratamiento recibido con MTX* antes de llegar a la consulta	
Si	67 (44,7)
No	83 (55,3)
Tiempo recibido con MTX* (meses) (X ± DS)	29,24 ± 43,36

Tabla 2 Pacientes según indicación de metotrexate.

Indicación de metotrexate	n (%)
Artritis reumatoide	84 (56,0)
Osteoartritis erosiva de manos	8 (5,3)
Espondiloartritis	7 (4,7)
Esclerodermia	3 (2,0)
RIC por CHIK-V	3 (2,0)
Síndrome Sjögren	2 (1,3)
Dermatomiositis	2 (1,3)
Lupus eritematoso sistémico	1 (0,7)
Polimiositis	0 (0,0)
Esclerosis sistémica progresiva	0 (0,0)
Otras	29 (19,3)

*Reumatismo inflamatorio crónico por virus de Chikungunya

Tabla 3 Distribución de pacientes según dosis de metotrexate.

Dosis de metotrexate	n (%)
Dosis inicial (mg)	
7,5	18 (12,0)
10	39 (26,0)
12,5	20 (13,3)
15	56 (37,3)
17,5	1 (0,7)
20	12 (8,0)
25	2 (1,3)
No especificada	2 (1,3)
Dosis de la última consulta (mg)	
7,5	10 (6,7)
10	18 (12,0)
12,5	20 (13,3)
15	63 (42,0)
17,5	1 (0,7)
20	25 (16,7)
25	11 (7,3)
No especificada	2 (1,3)

La indicación más frecuente del MTX fue para el tratamiento de la AR en 56,0% (n=84), seguido de osteoartritis erosiva de manos refractaria en 5,3% (n=8) y espondiloartritis en 4,7% (n=7) como se muestra en la tabla 2. En la tabla 3 se muestran las dosis de MTX que recibieron los pacientes en forma inicial y en la última consulta, siendo la dosis inicial más frecuente la de 15 mg con 37,3% (n=20), seguido de 10 y 15 mg con 26,0% y 13,3%, respectivamente. La dosis de MTX más frecuente en la última consulta fue de 15 y 20 mg con 42,0% y 16,7%, respectivamente.

En la tabla 4 se muestran los efectos adversos al MTX, que estuvieron presentes en 16,7% (n=25). Los

Tabla 4 Pacientes según efectos secundarios por metotrexate.

Efectos adversos por metotrexate	n (%)
Presencia de efecto adverso	
Si	25 (16,7)
No	125 (83,3)
Efectos adversos	
Intolerancia gástrica	9 (36,0)
Decaimiento	6 (24,0)
Elevación de transaminasas	5 (20,0)
Náuseas	5 (20,0)
Dolor abdominal	1 (4,0)
Cefalea	1 (4,0)
Diarrea	1 (4,0)
Inapetencia	1 (4,0)
Taquicardia	1 (4,0)
Vómitos	0 (0,0)

Tabla 5 Pacientes según dosis de metotrexate y efectos adversos.

Dosis de metotrexate (mg)	Efecto adverso n (%)
7,5	4 (16,0)
10	2 (8,0)
12,5	3 (12,0)
15	8 (32,0)
20	5 (20,0)
25	3 (12,0)
Total	25 (100)

efectos adversos más frecuentes fueron intolerancia gástrica en 36,0%, seguido por decaimiento y elevación de transaminasas con 24% y 20%, respectivamente.

Tabla 6 Pacientes según el desenlace tras efecto adverso al metotrexate.

Desenlace	n (%) n=25
Efecto adverso menor (no suspensión del MTX)	13 (8,7)
Efecto adverso mayor (suspensión del MTX)	12 (8,0)
Falleció por MTX	0 (0,0)

No se observó relación entre la presencia de efectos adversos y la dosis recibida de MTX (Tabla 5). Los desenlaces tras el efecto adverso al MTX se resumen en la tabla 6, de los 25 pacientes que presentó algún efecto adverso, se presentó un efecto adverso mayor en 12 pacientes, ameritando cambio de terapia, lo que representó un 8% del total de la muestra. No hubo casos de muertes por MTX.

DISCUSIÓN

En el presente estudio con una población predominantemente femenina, con una edad promedio sobre la 6ta década de la vida, con un tiempo de evolución de la enfermedad de $6,5 \pm 7,8$ años, y con un promedio de más de 2 años recibiendo el MTX. Los estudios de Barral et al.¹⁰ y Rangel⁸, evaluando efectos adversos al MTX y que mencionaremos más adelante estudiaron pacientes con tiempo de evolución de enfermedad similares.

El MTX es un fármaco ampliamente usado y se considera la piedra angular en el tratamiento de muchas enfermedades reumáticas, debido a su efectividad, perfil de seguridad aceptable y bajo costo. A pesar de sus efectos beneficiosos, el MTX tiene efectos adversos serios como toxicidad pulmonar, hepatotoxicidad y supresión de la médula ósea, aunque afortunadamente son raros; transitorios o reversibles en días a semanas de suspensión. En contraste, los eventos adversos gastrointestinales son comunes, y se ha reportado que afecta hasta el 66% de los pacientes, lo cual lleva a que hasta 12% de los pacientes con AR y otras enfer-

medades como la artritis psoriásica, suspendan el MTX entre los 6 meses a 2 años de tratamiento^{8,9}.

Como reportan las guías de tratamiento de AR^{10,11,12} y artritis psoriásica^{13,14} el metotrexate sigue siendo el tratamiento de primera línea, inclusive sobre la terapia biológica en la mayoría de los casos. En este estudio, la primera indicación de metotrexate fue para AR con 56%, seguida por osteoartritis erosiva de manos refractaria con 5,3%, indicación controvertida, pero con hallazgos favorecedores como lo muestra Ferrero et al.^{15,16}. En otros estudios comentados en esta discusión, se encontró indicación de 100% para AR en el estudio de Tornero et al.⁹, en el de Barral et al.¹⁷ el 100% tenía artritis idiopática juvenil y en el de Bergner et al.¹⁸, tenía AR en 72,7%, síndrome de Sjögren primario y psoriasis con 9% cada uno, y artritis psoriásica y vasculitis asociada a ANCA con 4,5% cada uno.

En este estudio la dosis más frecuentemente usada de MTX tanto al inicio como en la última consulta en más de un tercio de los casos fue similar a lo reportado por Bergner et al.¹⁸ donde señalaron que la dosis semanal de MTX fue de 15 mg/semanal; en otros estudios como el de Tornero et al.⁹ y Rangel⁸, las dosis media de inicio de la terapia con MTX fueron un poco más bajas con 11 mg y 13,3 mg/semanales, con incrementos de la misma en más de la mitad de los casos; mientras que Barral et al.¹⁷ y Solomon et al.¹⁹, reportaron que la dosis media de metotrexato estuvo ajustada por superficie corporal siendo de 15 mg/m²/semana.

En este estudio reportamos efectos adversos en menos de una cuarta parte de los pacientes, la mayoría de ellos no ameritaron la suspensión del MTX, siendo la intolerancia gástrica la más frecuente. Estos datos concuerdan con lo reportado en estudios previos en donde la tasa de efectos adversos atribuidos al MTX fue igualmente baja^{8,9}, mientras que Barral et al.¹⁷ describieron un porcentaje más alto de efectos adversos más elevada (48,6%) siendo los efectos adversos más frecuentes, vómitos (55%), náuseas (25%), dolor abdominal (20%), inquietud/nerviosismo (38,1%) y elevación de transaminasas (13%). Solomon et al.¹⁹ reportó una mayor frecuencia de efectos adversos de 87,0% en pacientes con otras condiciones no reumáticas que recibieron bajas dosis de MTX (hasta 20 mg/semana). Bergner et al.¹⁸ en un estudio sobre el análisis de toxicidad severa al MTX en 22 pacientes, mostraron que dicha toxicidad en pacientes con enfermedades reumáticas estuvo representada por pancitopenia en 81,8%, mucositis en la mitad de los casos y bicitopenia en 13,6%.

En este estudio no encontramos relación entre los efectos adversos al MTX y sus dosis, similar a lo reportado por Barral et al.¹⁷, encontrando que la dosis semanal utilizada en los pacientes que no presentaron efectos adversos fue superior (15,8mg/m²) que la de aquellos que si los desarrollaron (13,9 mg/m²). En nuestro estudio un tercio de los pacientes que presentó efectos adversos recibía una dosis de 15 mg/semanal.

Por último, en relación a los efectos adversos al metotrexate, ninguno ameritó cambio del medicamento y no se reportaron muertes por MTX. En un estudio realizado por Tornero et al.⁹, se interrumpió el MTX en 17,3% de los pacientes por problemas de seguridad farmacológica, mientras que en el estudio de Barral et al.¹⁷, se suspendió el MTX en más de la mitad de los pacientes (59,8%) por diversas razones, sin embargo, la eficacia del MTX en cuanto al control de la enfermedad se logró en 42%. En un estudio realizado por Bergner et al.¹⁸ se encontró una mortalidad de 13,6%, sin embargo, es importante destacar que este es un trabajo donde se describen 22 casos de toxicidad grave al MTX en enfermedades reumáticas. Estos hallazgos sugieren que el MTX es un fármaco seguro desde el punto de vista de perfil de seguridad.

En conclusión, en este estudio, la mayoría de los pacientes tuvo buena tolerancia al tratamiento con MTX, los efectos adversos no guardaron relación con la dosis recibida, resultó ser un fármaco bien tolerado, con buen margen de seguridad, no se encontraron efectos adversos que comprometiesen la vida, requiriendo en muy pocos casos cambio de medicamento. Estos datos son la mayoría de los estudios previos sobre este fármaco, que lo mantienen en primera línea de tratamiento en muchas enfermedades reumáticas.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

CONTRIBUCION DE LOS AUTORES

KDJAF: redacción del manuscrito, recolección y análisis de datos.

JAAA: redacción del manuscrito, recolección y análisis de datos.

YJFS: diseño, corrección metodológica, revisión del manuscrito

BIBLIOGRAFÍA

1. Weinblatt E. Methotrexate in rheumatoid arthritis: A quarter century of development. *Trans AmClin Climatol Assoc.* 2013; 124: 16-25.
2. Sandoval D, Alarcón G. Metotrexato y su uso en el tratamiento de enfermedades reumáticas. *Ann Fac Med.* 1996; 17(2): 116-23.
3. Saldaña M, Torres P, Arellano M. Uso de metotrexato, azatioprina y micofenolato de mofetilo en dermatología. *Dermatol CMQ.* 2017; 15 (1): 45-54.
4. Restrepo L. et al. Farmacogenética del metotrexato en artritis reumatoide (Revisión sistemática). *Rev Col Reumatol.* 2016; 23 (2): 102-114.
5. Hernández S. ¿Cómo hacer buen uso del metotrexato en artritis Reumatoide?. *Reumatol Clín.* 2012; 8 (1): 42-45.
6. Tornero J. et al. Recomendaciones para el uso del metotrexato en artritis reumatoide: incremento y reducción de dosis y vías de administración. *Reumatol Clín.* 2016; 11 (1): 3-8.
7. García M, García J. Tratamiento de la artritis reumatoide del anciano. *Sem Fund Esp Reumatol.* 2011; 12 (4): 103-107.
8. Rangel, A. Factores asociados a tolerancia gastrointestinal con dosis cotidiana de metotrexato en pacientes con artritis reumatoide. Tesis de Postgrado. Fac. Med. San Luis Potosi, México. 2016. U.A.S.L. pp 45.
9. Tornero J, Andreu J, Martín M., Corominas H, Pérez J., Román, J., et al. Metotrexato en pacientes con artritis reumatoide en España: subanálisis del proyecto AR Excellence. *Reumatol clin.* 2019; 15 (6): 338-342.
10. England BR, Tjong BK, Bergman MJ, Curtis JR, Kazi S, Mikuls TR, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology Recommended Rheumatoid Arthritis Disease Activity Measures. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019;71(12):1540-1555.
11. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWW, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):685-699.
12. Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PM, Kedves M, Hamar A, van der Goes MC, et al. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(1):31-35.
13. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, Gladman DD, Deal C, Deodhar A, et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/ National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019;71(1):2-29.
14. Ogdie A, Coates LC, Gladman DD. Treatment guidelines in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2020; 1;59(Suppl 1):i37-i46.
15. Ferrero S, Wittoek R, Allado E, Cruzel C, Breuil V, Euler Ziegler L, et al. Methotrexate in Patients with Hand Erosive Osteoarthritis Refractory to Usual Treatments: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71 (suppl 10).
16. Ferrero S, Wittoek R, Allado E, Cruzel C, Fontas E, Breuil V, Ziegler L, Kremer J, Loeuille D, Roux CH. Methotrexate treatment in hand osteoarthritis refractory to usual treatments: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Semin Arthritis Rheum.* 2021 Aug;51(4):831-838. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.04.016. Epub 2021 May 6. PMID: 34157578.
17. Barral E, García L, Canet A, Enriquez E, Cruz A., Inocencio J. Metotrexato en artritis idiopática juvenil: efectos adversos y factores asociados. *An Ped.* 2020; 92 (3): 124-31.
18. Bergner R, Wadsack D, Löffler C. Severe MTX Toxicity in Rheumatic Diseases - Analysis of 22 Cases. *Reum Dis Treat.* 2019; 5 (4).
19. Solomon D, Glynn R, Karlson E, Lu F, Corrigan C, Colls J., et al. Adverse Effects of Low-Dose Methotrexate: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2020; 172 (6): 369-80.