

AGENTES MODIFICADORES DEL CURSO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE Y OTRAS ENTIDADES RELACIONADAS

América G. Uribe
Sergio M.A. Toloza
Graciela S. Alarcón

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha reconocido que la destrucción articular en la artritis reumatoide es un proceso que comienza tempranamente y que, una vez que ocurre, progresa de manera casi inexorable. Debido a ello y a la aparición de nuevos compuestos y de terapias biológicas, la manera como se aborda el tratamiento del paciente con artritis reumatoide ha cambiado significativamente. Es necesario identificar en cada paciente, desde el inicio de la enfermedad, los probables factores de mal pronóstico, tales como el número de articulaciones persistentemente inflamadas, la presencia de factor reumatoide (FR) o de marcadores de inflamación [velocidad de sedimentación globular (VSG) acelerada o niveles elevados de proteína C-reactiva]. Si se identifican factores de mal pronóstico, el tratamiento debe ser más enérgico que si éstos no se encuentran presentes.

En este capítulo se incluyen los agentes modificadores del curso de la artritis reumatoide (DMARD, del inglés *disease modifying anti-rheumatic drugs*) que se encuentran en uso actualmente. En la preparación para este capítulo llevamos a cabo una encuesta informal entre los reumatólogos de nuestro centro de trabajo y constatamos el uso limitadísimo de las sales de oro (oral y parenteral) y de la D-penicilamina; ello se puede apreciar en la tabla 29.1. Esta encuesta no incluyó los antimaláricos dado que estos compuestos no habían sido considerados para este capítulo; por lo tanto, es difícil comparar los datos obtenidos con los reportados recientemente en la literatura. Coincidimos, sin embargo, en reconocer que

el metotrexate es el DMARD de uso más frecuente.^{1,2} La misma encuesta fue aplicada también a reumatólogos hispanoamericanos coautores de este libro y se constató que el uso de estos compuestos todavía ocupa un lugar importante en el tratamiento de la artritis reumatoide y, por ello, se incluyen en este capítulo (tabla 29.2).

SALES DE ORO

Historia. El uso de las sales de oro en pacientes con enfermedades reumatológicas data de los años 1920, cuando se utilizaron para el tratamiento de los síntomas articulares de las enfermedades infecciosas; en 1935, Forestier describió su efecto benéfico en 550 pacientes con diversos diagnósticos, artritis reumatoide entre ellos.³

Farmacología y estructura. Las preparaciones de oro utilizadas en la práctica clínica contienen oro elemental monovalente (Au+) unido a moléculas orgánicas (figura 29.1). El aurotiolamato sódico y la aurotioglucosa (compuestos hidrofílicos) se administran por vía parenteral; se absorben rápidamente y alcanzan niveles plasmáticos máximos dentro de las primeras dos horas. Su excreción se realiza principalmente por vía renal y, en menor medida, por las heces. El auranofín (compuesto lipofílico) se administra por vía oral; su absorción y excreción dependen de la dosis utilizada (20% a 30% de absorción en dosis mayores de 6 mg). Las sales de oro tienen un amplio volumen de distribución, 85% del compuesto se acumula en médula ósea, hígado, ganglios linfáticos, piel y cortical del hueso; más del 90% del compuesto circula unido a proteínas.⁴

TABLA 29.1. USO DE DMARD* (%) POR LOS REUMATÓLOGOS DE LA DIVISIÓN DE INMUNOLOGÍA CLÍNICA Y REUMATOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE ALABAMA, EN BIRMINGHAM†

DMARD	SOLO	EN COMBINACIÓN CON OTROS DMARD	TOTAL
Sales de oro			
Oral	0,0	0,0	0,0
Parenteral	0,4	0,2	0,6
D-penicilamina	0,0	0,1	0,1
Minociclina	0,7	0,2	0,9
Sulfasalazina	1,1	5,4	6,5
Metotrexate	55,4	39,5	94,9
Leflunomida	2,0	0,8	2,8

* Agentes modificadores del curso de la artritis reumatoide (del inglés, *Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs*); † Doce reumatólogos en práctica académica con un volumen total de 2.000 pacientes con artritis reumatoide, aproximadamente.

TABLA 29.2. USO DE DMARD* (%) POR REUMATÓLOGOS LATINOAMERICANOS†

DMARD	SOLO	EN COMBINACIÓN CON OTROS DMARD	TOTAL
Sales de oro			
Oral	0,0	0,0	0,0
Parenteral	1,2	1,8	3,0
D-penicilamina	0,2	1,3	1,5
Minociclina	0,0	0,4	0,4
Sulfasalazina	4,0	13,2	17,2
Metotrexate	29,9	34,8	64,7
Leflunomida	6,4	6,9	13,3

*Agentes modificadores del curso de la artritis reumatoide (del inglés, *Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs*); † Treinta y un reumatólogos hispanoamericanos coautores de este libro, en prácticas asistencial y privada, con un volumen total de 7.000 pacientes con artritis reumatoide, aproximadamente.

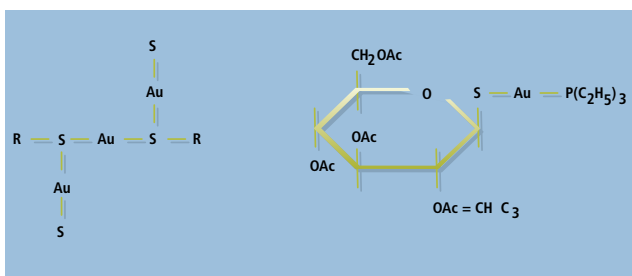


FIGURA 29.1. Estructura química de las sales de oro: izquierda, complejo polimérico de oro (por ejemplo, aurotiomalato de sodio, aurotioglucosa); derecha, auranofín.

Mecanismo de acción. Las sales de oro, probablemente, interactúan con los grupos sulfhidrilos de las proteínas. Se ha demostrado una reducción en la cantidad de complejos inmunes circulantes y en los niveles séricos de factor reumatoide e inmunoglobulinas totales en pacientes con artritis reumatoide tratados con estos agentes.^{5,6}

Eficacia clínica. La utilidad clínica de las sales de oro ha sido demostrada en estudios aleatorios, doble ciego, en comparación con placebo o con otros DMARD.^{4,7} La respuesta clínica se observa, por lo general, dentro de los primeros tres meses. Debido a sus efectos adversos y a la pérdida de su eficacia⁸, menos del 50% de los pacientes permanecen en crioterapia por más de cinco años; 60% de los casos que suspenden las sales de oro lo hacen debido a sus efectos adversos.

Toxicidad y efectos adversos. Los efectos adversos, por lo general, son leves y ocurren en los primeros 12 meses; la mayoría de ellos responden a una disminución en la frecuencia de su administración o a un ajuste en la dosis. Las manifestaciones más frecuentes son las mucocutáneas (75%), las renales (10%) y las hematológicas: granulocitopenia, anemia aplásica (0,5%), eosinofilia (5%-

40%) y trombocitopenia (1%-3%). Es de notar que, aunque infrecuentes, las manifestaciones hematológicas pueden ser graves y aun fatales, a pesar de contarse con mejores recursos terapéuticos que en décadas previas. Las reacciones vasomotoras (reacción nitritoide) se manifiestan con hipotensión, sudoración y pérdida de conciencia; son de cuidado en pacientes con enfermedad aterosclerótica o en ancianos en quienes aumenta la posibilidad de un evento arterial oclusivo. Finalmente, las sales de oro pueden ocasionar manifestaciones adversas en el tracto respiratorio que pueden ser letales: bronquiolititis obliterante o bronquiolititis obliterante con neumonía organizada, pneumonitis por hipersensibilidad y alveolitis intersticial.

Consideraciones terapéuticas y seguimiento. Éstas se detallan en la tabla 29.3. No deben usarse las sales de oro durante el embarazo o la lactancia.

D-PENICILAMINA

Historia. La eficacia de la D-penicilamina en el tratamiento de la artritis reumatoide fue documentada en estudios llevados a cabo durante los años 1960 y 1970, posterior a que se reportara la capacidad de la misma para disociar los puentes disulfuro del factor reumatoide de tipo IgM (inmunoglobulina M).⁹

Farmacología y estructura. La penicilamina es un análogo de la cisteína y existe en dos formas isoméricas: D- y L-; sólo la primera es de uso clínico (figura 29.2). La molécula posee un grupo sulfhidrido que capta cationes metálicas (actividad quelante) e interactúa con otros grupos sulfhidrilos localizados en proteínas séricas o tisulares, razón por la cual comparte varios efectos biológicos con las sales de oro. Su absorción oral es rápida y varía entre el 40% y el 70%; se alcanzan concentraciones

TABLA 29.3. CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS Y POSOLOGÍA DE LAS SALES DE ORO

SALES DE ORO DE USO PARENTERAL*

- Dosis de prueba: 10 y 25 mg, separadas por una semana
- De tolerarse las dosis de prueba, administrar 50 mg por semana hasta alcanzar el efecto terapéutico o se presente toxicidad
- Una vez alcanzada la dosis acumulada de 1.000 mg, disminuir la frecuencia en la aplicación a cada 2-4 semanas
- Seguimiento†: hemograma y examen de orina cada 1-2 semanas durante las primeras 20 semanas de tratamiento y posteriormente antes de cada otra aplicación

SALES DE ORO DE USO ORAL

- Dosis recomendada‡: 3 mg dos veces al día
- Seguimiento†: hemograma y examen de orina cada 4-12 semanas

* Raramente se ha usado más de 50 mg (100 mg) en una sola aplicación; el paciente debe permanecer 30 minutos en el consultorio para comprobar la ausencia de reacciones adversas inmediatas.

† Modificado de las recomendaciones del *American College of Rheumatology*, ACR.⁹⁴

‡ Dosis mayores de 9 mg al día se asocian con mayor intolerancia gástrica.

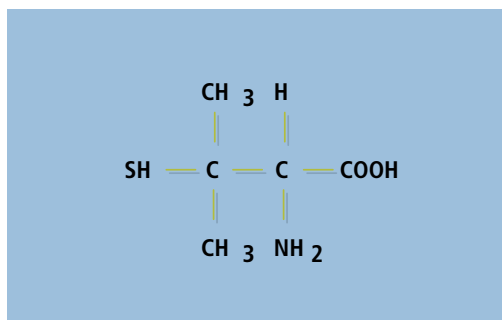


FIGURA 29.2. Estructura química de la D-penicilamina.

séricas máximas dentro de las primeras tres horas de su ingestión. Su excreción es predominantemente renal.¹⁰

Mecanismo de acción. La D-penicilamina posee efectos antioxidantes y quelantes, lo cual le permite inhibir la actividad de diversas enzimas leucocitarias con actividad lítica tales como la mieloperoxidasa y diversas colagenasas y proteasas. Se ha demostrado el efecto inhibidor de la D-penicilamina sobre la proliferación linfocitaria, así como la disminución en la producción de factor reumatoide de tipo IgM por linfocitos B y la producción de interleucina 2 (IL-2) por linfocitos T cooperadores.¹¹

Eficacia clínica. Debido a que la dosis debe ser incrementada gradualmente, el efecto terapéutico se observa sólo varios meses después de iniciado el tratamiento. Su administración reduce los síntomas articulares y la sensación de fatiga, incrementa los niveles de hemoglobina y disminuye los títulos de factor reumatoide, las concentraciones séricas y articulares de complejos inmunes y la VSG.¹² Este medicamento no ha demostrado retardar la progresión radiográfica de la artritis reumatoide.

Toxicidad y efectos adversos. Los efectos adversos ocurren, en general, durante los primeros dos años de tratamiento; sin embargo, disminuyen a partir de los 18 meses.¹³ Las reacciones cutáneas tempranas se asocian

con hipersensibilidad al medicamento y son tratadas con antihistamínicos; las tardías incluyen lesiones eritematosas descamativas en los pliegues cutáneos, posiblemente, relacionadas con deficiencia de zinc, y trastornos asociados con la maduración anormal de colágeno y elastina. El efecto adverso más importante sobre la médula ósea es la trombocitopenia; con menor frecuencia ocurren anemia aplásica, aplasia de la serie roja e hipogammaglobulinemia, manifestaciones que potencialmente pueden ser fatales. La presencia de bronquiolititis obliterante y el síndrome reno-pulmonar son infrecuentes. Entre el 10% y el 20% de los pacientes presentan proteinuria que puede progresar a síndrome nefrótico si el tratamiento continúa; la hematuria microscópica es, por lo general, benigna e infrecuente.

Consideraciones terapéuticas y seguimiento. El tratamiento se inicia con una dosis de 250 mg que se aumenta de 125 a 250 mg cada 4 a 10 semanas. La mayoría de los pacientes responden a una dosis de 500 a 750 mg al día, y la dosis máxima es de 1.000 mg al día. Al obtenerse una respuesta clínica adecuada se puede instituir una terapia intermitente, por ejemplo, una semana por mes. Este medicamento debe tomarse una hora antes o dos horas después de los alimentos; los antiácidos o preparaciones que contengan hierro deben administrarse de seis a ocho horas después de su ingestión. El seguimiento es similar al de las sales de oro.¹⁴

MINOCICLINA

Historia. El uso de las tetraciclinas en la artritis reumatoide data de finales de los sesenta al postularse la etiología infecciosa de la enfermedad, en particular, por micoplasmas.¹⁵ El interés en el uso de estos agentes disminuyó como consecuencia de un estudio negativo, aunque pequeño, de Skinner *et al.* La utilidad clínica de las tetraciclinas resurgió en los años 1990 al demostrarse sus efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores.

Farmacología y estructura. La minociclina es un derivado sintético de la tetraciclina (figura 29.3). Se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal y alcanza concentraciones plasmáticas máximas, junto con niveles apreciables en el líquido sinovial, dentro de las primeras dos horas de su ingestión. Este compuesto entra a la circulación enterohepática donde es metabolizado; la vía de eliminación es renal y biliar. La vida media aproximada es de 15 horas, pero se prolonga en presencia de insuficiencia renal y hepática.

Mecanismo de acción. Las propiedades antiinflamatorias de las tetraciclinas se deben al bloqueo de la fosfolipasa A2 y la consecuente disminución en la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos, así como a la disminución de la producción de óxido nítrico. Sus propiedades inmunomoduladoras incluyen la supresión de la quimiotaxis y la disminución de la actividad fagocítica de los leucocitos, así como una reducción en la proliferación y la activación linfocitaria y de células sinoviales. Las tetraciclinas inhiben también el funcionamiento de colagenasas y metaloproteasas, posiblemente, protegiendo el cartílago articular; algunos de estos efectos se asocian con la actividad quelante de las mismas, por ejemplo, calcio, zinc.¹⁶

Eficacia clínica. Su eficacia se ha demostrado en cuatro estudios aleatorios, controlados con placebo o en comparación con otro DMARD, por ejemplo, con hidroxicloroquina¹⁷⁻²¹, al mejorar el estado funcional, el número de articulaciones dolorosas e inflamadas, la actividad de la enfermedad y disminuir la rigidez matutina, la VSG y los niveles séricos de proteína C reactiva. Este compuesto no ha demostrado retardar la progresión radiográfica de la artritis reumatoide.²²

Toxicidad y efectos adversos. El porcentaje de pacientes que suspenden la minociclina por efectos adversos varía del 6% al 12,5%. Las náuseas, probablemente debidas a irritación gástrica, son el efecto más común; les siguen la cefalea y el vértigo de etiología vestibular y de mayor importancia en los ancianos, por causar caídas y fractu-

ras. Con menor frecuencia se presentan diarrea, elevación de las enzimas hepáticas con disfunción hepática o sin ella -más probable en pacientes que reciben dosis altas de minociclina-, hipersensibilidad, hiperpigmentación de piel y uñas, leucocitosis, atipia linfocitaria, insuficiencia renal y síndromes autoinmunes.

Consideraciones terapéuticas y seguimiento. La dosis usual es de 100 mg dos veces al día; en ancianos, se inicia con 50 mg dos veces al día, incrementándola si se tolera. No hay pautas formales para su seguimiento, pero se recomienda obtener un hemograma y química sanguínea basal para saber el funcionamiento renal y hepático. La absorción de la minociclina se retarda con los alimentos o medicamentos que contienen cantidades considerables de calcio, aluminio, magnesio y hierro. Debido a que la minociclina altera la actividad de la protrombina, se debe vigilar y reajustar la dosis de anticoagulantes orales; a las usuarias de anticonceptivos orales se les aconseja un método adicional de control de la natalidad ya que la minociclina disminuye el efecto de los mismos. No se recomienda el uso de minociclina -y de tetraciclinas, en general- durante el embarazo y la lactancia, así como en niños menores de seis años, ya que produce alteraciones en el desarrollo del esqueleto fetal y dentario.

SULFASALAZINA

Historia. La posible utilidad clínica de la sulfasalazina data de 1942.²³ El estudio negativo de Sinclair y Duthie²⁴ y el advenimiento de los glucocorticoides y otros agentes como las sales de oro y la D-penicilamina, contribuyeron a que se perdiera el interés en su uso; este resurgió cuatro décadas más tarde con los estudios de McConkey y los de otros autores.²⁵⁻²⁹ La sulfasalazina ocupa un lugar prominente en el tratamiento de la artritis reumatoide, particularmente en Europa.

Farmacología y estructura. Luego de su ingestión, se absorbe en el intestino delgado; ~30% de la dosis entra a la circulación enterohepática; en el colon se absorbe aproximadamente 10%-30%.³⁰ La porción restante es

FIGURA 29.3. Estructura química de la minociclina.

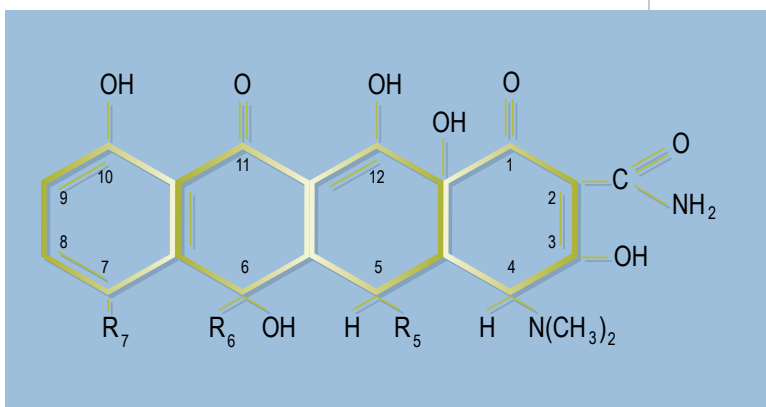
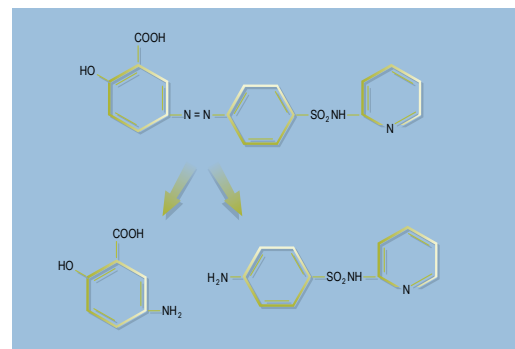


FIGURA 29.4. Estructura química de la sulfasalazina (superior) y sus derivados (inferior izquierda, ácido 5-aminosalicílico e inferior derecha, sulfapiridina).



modificada por enzimas azoreductasas bacterianas que liberan sus dos componentes: una sulfonamida (sulfapiridina) y un componente salicílico (ácido 5-aminosalicílico o mesalamina) (figura 29.4). La primera se absorbe en un alto porcentaje y es acetilada e hidroxilada en el hígado; el fenotipo o la velocidad de acetilación (acetilador lento o rápido) determina su velocidad de eliminación y su concentración plasmática, aunque no parece afectar su eficacia clínica. La mayor parte del ácido 5-aminosalicílico no se absorbe. La excreción de sulfasalazina y sulfapiridina se realiza mayormente por vía renal, mientras que la del ácido 5-aminosalicílico se hace por las heces.

Mecanismo de acción. El mecanismo exacto de acción de la sulfasalazina y sus dos componentes se desconoce, aunque la evidencia sugiere que tanto la sulfasalazina como la sulfapiridina son las sustancias biológicamente activas.³¹ Es improbable que su efecto antirreumático sea debido a sus propiedades antibacterianas, ya que otras sulfonamidas no poseen tal efecto; de igual manera, es improbable que su efecto antirreumático sea como antifólico. La sulfasalazina tiene propiedades antiinflamatorias sobre la síntesis de prostaglandinas, leucotrienos y factor activador plaquetario, e inmunomoduladoras: disminución de inmunoglobulinas séricas y de factor reumatoide de tipo IgM, alteración de la función de neutrófilos y linfocitos T, de la proliferación de linfocitos T y B, de la unión del factor de necrosis tumoral (TNF, del inglés, *tumor necrosis factor*) a su receptor y de la producción de IL-1, IL-12 y de IL-16. Otros efectos no inmunológicos incluyen la inhibición de la proliferación de fibroblastos y células endoteliales, y la reducción de la síntesis de metaloproteasas y citocinas sinoviales.

Eficacia clínica. La respuesta clínica se observa dentro de las primeras 4 a 10 semanas. La sulfasalazina disminuye la VSG, el recuento plaquetario, los índices articulares, la rigidez matutina, la escala del dolor y la actividad de la enfermedad en pacientes con artritis reumatoide, independientemente de la duración de la misma o de la presencia de factor reumatoide de tipo IgM. Su utilidad para retrasar la progresión radiográfica de la enfermedad es comparable a la de otros DMARD.^{32,33} La sulfasalazina como monoterapia en la artritis reumatoide es tan eficaz como las sales de oro intramuscular, la D-penicilamina, el metotrexate y la leflunomida, y superior a la hidroxicloroquina, la azatioprina y al auranofin. Recientemente se han publicado resultados alentadores sobre la experiencia con su uso en combinación con metotrexate, en terapia triple con metotrexate e hidroxicloroquina, o con metotrexate y prednisolona.³⁴⁻³⁶

Toxicidad y efectos adversos. Aproximadamente, 20% a 30% de los pacientes suspenden la sulfasalazina por sus efectos adversos. La gran mayoría ocurren dentro de los primeros tres meses de tratamiento y, por lo ge-

neral, desaparecen o mejoran sustancialmente al ajustar la dosis. Se debe informar al paciente sobre los posibles efectos adversos graves, una reacción hematológica o una de hipersensibilidad; éstas pueden ser malinterpretadas como una enfermedad viral por presentar malestar generalizado, fiebre y erupciones cutáneas. Si bien raramente se lleva a cabo, se ha recomendado la desensibilización de los pacientes.

Los efectos gastrointestinales adversos más frecuentes son anorexia, náuseas, vómito y dispepsia, que ocurren luego de un incremento en la dosis; son más frecuentes en acetiladores lentos, mujeres y ancianos. Las preparaciones con capa entérica o el tratamiento sintomático mejoran la tolerabilidad gástrica.

El efecto hematológico más grave es la neutropenia que ocurre entre el 1 a 5% de los pacientes; por lo general, se presenta tempranamente y responde con el retiro del medicamento. Raramente se presentan agranulocitosis, linfopenia, trombocitopenia, anemia megaloblástica, macrocitosis -por deficiencia de ácido fólico-, hemólisis -más frecuente en pacientes con deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa-, anemia aplásica e hipogammaglobulinemia (mixta o selectiva de IgM, IgA o IgG).

Los efectos adversos en el sistema nervioso son infrecuentes (2%); se describen cefalea, mareos, irritabilidad, ansiedad, alteraciones en el patrón sueño-vigilia, confusión y crisis convulsivas.

Las reacciones cutáneas ocurren en 10% de los pacientes, aproximadamente. Las erupciones maculopapulares generalizadas, en su mayoría pruriginosas, se presentan comúnmente dentro de la primera semana de tratamiento y se relacionan con sensibilización previa. Cuando la erupción se asocia con fiebre, astenia o linfadenopatía, se debe suspender el medicamento y considerarse una reacción de hipersensibilidad generalizada. Se han informado también fotosensibilidad, reacciones alérgicas (urticaria, angioedema), úlceras orales, alopecia difusa, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica; de ocurrir estas dos últimas, se debe evitar la reexposición a la sulfasalazina, o derivados sulfonamídicos como los diuréticos de tipo tiazídicos o sulfonilureas.

Las complicaciones pulmonares son raras pero graves; la más común es la neumonitis eosinofílica por hipersensibilidad, seguida por la alveolitis fibrosante. La primera se presenta con disnea, tos, fiebre y pérdida de peso, acompañada por infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax; el lavado broncoalveolar con biopsia transbronquial o sin ella resulta útil para el diagnóstico de ambas.

En pacientes varones se puede presentar infertilidad secundaria a oligospermia, cambios en la morfología celular y disminución de la motilidad de los espermatozoi-

des; en la mayoría de los casos esto se revierte luego del retiro del medicamento, aunque la morfología anormal de los espermatozoides puede persistir hasta tres meses. Es altamente recomendable, por lo tanto, suspender el medicamento tres meses antes de intentar engendrar.^{37,38}

Consideraciones terapéuticas y seguimiento. La tabla 29.4 resume las recomendaciones posológicas y de seguimiento de este medicamento. La sulfasalazina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a los salicilatos y las sulfonamidas, y debe usarse con cautela en pacientes con insuficiencia renal o hepática. No se aconseja su uso durante el embarazo y la lactancia, aunque no se han informado efectos teratogénicos ni deletéreos en embarazadas o en lactantes. La sulfasalazina puede reducir la absorción de los glucósidos cardíacos (digoxina). Este medicamento puede producir una coloración naranja en el sudor y la orina.

METOTREXATE

Historia. Gubner, en 1951, fue el primero en informar el efecto benéfico de un antifólico (la aminopterina) en pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica; sin embargo, este informe no fue seguido por el uso terapéutico de éste u otros antifólicos ya que coincidió con el advenimiento de los glucocorticoides. Años más tarde, otro antifólico, el metotrexate, fue utilizado por los dermatólogos en el tratamiento de la psoriasis y de la artritis psoriásica. Fue a principios de los años ochenta cuando se demostró la eficacia del metotrexate en la artritis reumatoide y su uso por los reumatólogos para el tratamiento de esta enfermedad se generalizó.³⁹

Farmacología y estructura. El metotrexate es un análogo del ácido fólico; ambos compuestos son estructuralmente similares y comparten las moléculas de pteridinil,

paraaminobenzoil y glutamil (figura 29.5). La absorción del metotrexate varía según su vía de administración; es total por vía endovenosa, casi completa por vía subcutánea o intramuscular y dependiente de la dosis por vía oral. La absorción gastrointestinal del metotrexate no se afecta por la ingestión de alimentos y su biodisponibilidad es mayor a dosis de 5 a 25 mg (60%, aproximadamente).

El metotrexate se une en 50% a la albúmina y su principal producto catabólico es el 7-hidroxi-metotrexate. Tanto el metotrexate como el 7-hidroxi-metotrexate son poliglutamilados, principalmente en el hígado; los compuestos resultantes (poliglutamatos de metotrexate) pueden permanecer en el compartimiento intracelular por largo tiempo. El metotrexate se excreta por dos vías, la renal (la más importante, 80%) y la biliar (20%) y debe ser usado con suma precaución en pacientes con insuficiencia renal y en aquellos que están siendo dializados (hemodiálisis o diálisis peritoneal) dado que los poliglutamatos de metotrexate no son dializables.

La interacción del metotrexate con otros fármacos se debe al desplazamiento de su unión con la albúmina (salicilatos, por ejemplo) o a la alteración de su eliminación renal (antiinflamatorios no esteroideos); ello puede potenciar la toxicidad del metotrexate, aunque el significado de esto es aún más teórico que práctico.

Mecanismo de acción. El metotrexate inhibe la enzima dihidrofolato reductasa implicada en la síntesis de *novo* de las purinas y de las bases pirimidínicas necesarias para la síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN) y de las proteínas necesarias para la proliferación celular, un mecanismo de acción importante en el tratamiento de enfermedades malignas cuando se usan dosis altas. A dosis bajas (5 a 25 mg por semana) su efecto antirreumático parece estar relacionado con

TABLA 29.4. CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS Y POSOLOGÍA* DE LA SULFASALAZINA

ESQUEMA HABITUAL

Dosis de inicio: 500 mg al día

- De tolerarse la dosis inicial, proceder a incrementarla (500 mg por semana) hasta alcanzar la dosis de mantenimiento† (2 a 3 g al día)
- En caso de toxicidad leve, reducir la dosis a 1-1,5 g al día e incrementar la dosis 250 mg cada semana hasta alcanzar la dosis efectiva

ESQUEMA ALTERNO

- Dosis de inicio: 500 mg dos veces al día por cuatro días
- Incrementar a 500 mg por la mañana y 1.000 mg por la noche por los siguientes cuatro días
- A partir del noveno día, administrar 1.000 mg dos veces al día

SEGUIMIENTO‡

- Basal: hemograma, química sanguínea (funcionamiento hepático y renal)
- Hemograma y transaminasas cada dos a cuatro semanas por los primeros tres meses y, posteriormente, al menos cada cuatro meses

* Es posible utilizar la presentación en suspensión (250 mg/5 ml) en pacientes con dificultad para deglutir tabletas

† Se recomienda dividir la dosis durante el día para minimizar su toxicidad

‡ Modificado de las recomendaciones del *American College of Rheumatology*, ACR.⁹⁴

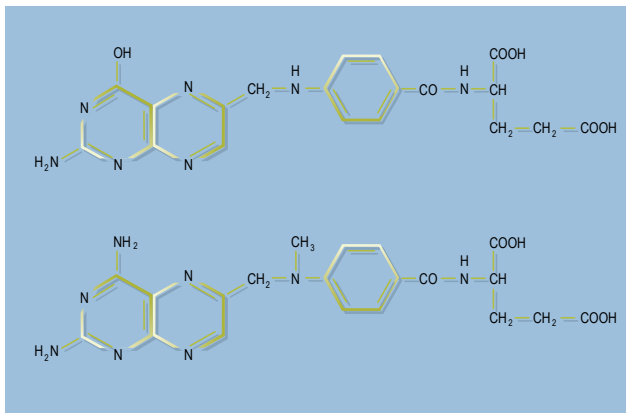


FIGURA 29.5. Estructura química del ácido fólico (superior) y del metotrexate (inferior).

la inhibición de las enzimas distales en la vía metabólica del ácido fólico. Una de estas enzimas, la 5-aminoimidazol-4-carboxiamida ribonucleótido (AICAR) transformilasa⁴⁰ conduce a un aumento intracelular de AICAR, un inhibidor competitivo de la enzima adenosina deaminasa; consecuentemente, se produce un aumento de adenosina en sangre, la que interactúa con receptores transmembrana específicos (A1, A2 α , A2 β and A3) localizados en los neutrófilos y se produce un incremento de adenosina monofosfato cíclico (AMPc). Este incremento se traduce en potentes efectos antiinflamatorios debido, por un lado, a la disminución en la producción de TNF- α , interferón gamma (INF γ) e IL-6, 8 y 12, y, por el otro, al estímulo en la producción de una citocina con potentes propiedades antiinflamatorias (IL-10). *In vitro*, el metotrexate ejerce un aumento en la expresión genética de IL-10 (por lo tanto, una respuesta de tipo Th2) y actúa como antagonista del receptor de IL-1 disminuyendo su actividad.

El metotrexate puede también disminuir la actividad de las enzimas ciclooxigenasa 2 y fosfolipasa A2 y la producción de leucotrienos B4 (LTB4); estas acciones pueden explicar su potente actividad antiinflamatoria y su rápido comienzo de acción. Sus propiedades inmunosupresoras pueden explicarse por su capacidad de inhibir la proliferación linfocitaria y de inducir apoptosis no sólo en las células leucémicas sino también en los linfocitos activados y las células sinoviales (*in vitro*).

Finalmente, otros efectos del metotrexate incluyen su propiedad de inhibir la producción de inmunoglobulinas -aunque, paradójicamente, a dosis bajas puede producir lo contrario- incluido el factor reumatoide de tipo IgM. Estos efectos se resumen en la tabla 29.5.

Eficacia clínica. La eficacia del metotrexate se demostró en cuatro ensayos clínicos de corta duración⁴¹⁻⁴⁴; estos estudios sirvieron de base para el metaanálisis de Tugwell *et al.*⁴⁵, para su aprobación en 1986 por la *Food and Drug*

TABLA 29.5. MECANISMOS DE ACCIÓN DEL METOTREXATE

- Inhibe la enzima dihidrofolato reductasa
- Inhibe la enzima 5-aminoimidazol-4-carboxiamida ribonucleótido (AICAR) transformilasa, aumentándose la liberación de adenosina en sangre
- La adenosina:
 - Disminuye la producción de TNF- α , INF γ e IL-6, 8 y 12
 - Estimula la producción de IL-10 (potente citocina antiinflamatoria)
 - Inhibe la adhesión de neutrófilos
 - Inhibe la proliferación linfocitaria en respuesta a mitógenos
 - Modula la producción de óxido nítrico en células endoteliales
- Antagoniza el receptor de IL-1
- Reduce la actividad de la enzima ciclooxigenasa 2
- Disminuye la producción de leucotrienos B4
- Inhibe la proliferación linfocitaria
- Inhibe la producción de inmunoglobulinas

Administration, FDA⁴⁶, y para que el *American College of Physicians*, ACP⁴⁷, fijara en 1987 su posición con respecto al uso del mismo en la artritis reumatoide.

En ensayos clínicos posteriores se demostró que el metotrexate es comparable a las sales de oro, la azatioprina y la leflunomida⁴⁸⁻⁵⁰, superior a la hidroxicloroquina⁵¹, pero menos potente que los nuevos compuestos biológicos (anti-TNF)⁵²⁻⁵⁴; sin embargo, en uno de estos estudios⁵⁴ que incluyó pacientes con artritis reumatoide temprana y en el cual se comparó el etanercept con el metotrexate, se demostró que el etanercept era más efectivo que el metotrexate durante los primeros seis meses de tratamiento pero comparable al metotrexate a los 12 meses. El metotrexate se considera actualmente el DMARD con mejor perfil de toxicidad/eficacia ya que tiene menor toxicidad que las sales de oro parenterales y la D-penicilamina, comparable al de la sulfasalazina pero mayor que el de la hidroxicloroquina.

Además de su uso como DMARD único, se ha demostrado su eficacia en combinaciones que han incluido ciclosporina⁵⁵, sulfasalazina, hidroxicloroquina⁵⁶ y leflunomida [un estudio en Norteamérica (US301)⁵⁰ y dos en Europa (MN301 y MN302)]^{29,57} y, más recientemente, con otros compuestos tales como los anti-TNF (etanercept, infliximab y adalimumab)⁵⁸⁻⁶⁰, el anti-IL-1-ra (anakinra)⁶¹ y el tacrolimus⁶².

El metotrexate disminuye la progresión radiográfica de la enfermedad, retardando, por lo tanto, la aparición de erosiones; sin embargo, ello no fue convincentemente demostrado en los estudios iniciales de los años 1980 ya que se incluyeron pacientes con artritis reumatoide de larga duración; en contraste, en estudios más recientes (metotrexate y leflunomida o etanercept e infliximab) se

TABLA 29.6. EFECTOS ADVERSOS EN ÓRGANOS Y SISTEMAS RELACIONADOS CON EL USO DE DOSIS BAJAS DE METOTREXATE EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

GASTROINTESTINAL	HEMATOLÓGICO	NEUROLÓGICO	MÚSCULO-ESQUELÉTICO
<ul style="list-style-type: none"> • Estomatitis o úlceras orales* • Dispepsia, anorexia* • Náuseas, vómito* • Dolor abdominal* • Diarrea* • Sangrado gastrointestinal‡ • Elevación de transaminasas*† • Fibrosis‡† • Cirrosis‡† 	<ul style="list-style-type: none"> • Macrocitosis‡ • Citopenias‡ 	<ul style="list-style-type: none"> • Cefalea‡ • Mareo‡ • Alteraciones neurocognitivas‡ • Convulsiones‡ • Encefalopatía‡ • Diabetes insípida‡ • Demencia‡ • Neuropatía‡ 	<ul style="list-style-type: none"> • Exacerbación de síntomas articulares‡ • Osteopatía‡
PULMONAR	REPRODUCTIVO	CARDIOVASCULAR	MUCOCUTÁNEO
<ul style="list-style-type: none"> • Neumonitis intersticial aguda† • Fibrosis intersticial‡ • Edema pulmonar no cardiogénico‡ • Pleuritis, derrame pleural‡ • Nodulosis pulmonar‡ 	<ul style="list-style-type: none"> • Abortivo/muerte fetal‡ • Anomalías congénitas‡ • Síndrome de aminopterina‡ 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de homocisteína* y predisposición a aterosclerosis y eventos vasculares oclusivos‡ 	<ul style="list-style-type: none"> • Erupciones cutáneas varias* † • Alopecia‡ • Queratosis actínica‡ • Dermatofitosis‡ • Cáncer de piel‡ • Nodulosis‡
TRACTO UROGENITAL	NEOPLASIAS	INFECCIONES	
<ul style="list-style-type: none"> • Disfunción eréctil‡ • Ginecomastia‡ • Enfermedad de Peyrone‡ 	<ul style="list-style-type: none"> • Linfomas‡ • Leucemias‡ • Cáncer de pulmón‡ 	<ul style="list-style-type: none"> • Gérmenes comunes y oportunistas, principalmente‡ 	

Tipos de estudios en los que se informa los efectos adversos en pacientes tratados con dosis bajas de metotrexate:

* ensayos clínicos controlados; † estudios longitudinales u observacionales; ‡ informes de casos; § concepto teórico

demonstró claramente este efecto, aunque su eficacia fue menor que la de los agentes biológicos y comparable a la de la leflunomida.³⁹

En estudios controlados y observacionales se ha demostrado que los pacientes suspenden con menor frecuencia el metotrexate que los otros DMARD como las sales de oro, la D-penicilamina y la leflunomida. Es probable que esta curva haya cambiado, ya sea por un mayor suplemento con ácido fólico y mayor exposición a este medicamento o por la introducción de nuevas terapéuticas en la artritis reumatoide, disminuyendo la exposición a la misma. Por lo general, son los efectos adversos y no la falta de eficacia o efectividad clínica del metotrexate los que determinan que se suspenda el medicamento.

Toxicidad y efectos adversos. Los efectos adversos asociados con el uso de metotrexate se resumen en la tabla 29.6. A continuación se describen los más importantes clínicamente y más frecuentes.

Tracto gastrointestinal. Las manifestaciones gastrointestinales ocurren aproximadamente en 70% de los pacientes, durante los primeros meses de tratamiento e incluyen anorexia, náuseas, diarrea y dispepsia. También suelen observarse úlceras orales dolorosas o estomatitis; el 10% de los pacientes suspende el medicamento por esta razón. Estos síntomas pueden mitigarse mediante el su-

plemento con ácido fólico o la administración parenteral del compuesto; esto último requiere confirmación.

Hepatotoxicidad. En 1993, Walker⁶³ mediante una encuesta a miembros del *American College of Rheumatology*, ACR, determinó que uno de cada 1.000 pacientes, aproximadamente, que recibían metotrexate por cinco años desarrollaban hepatotoxicidad; los factores de riesgo identificados en ese estudio fueron la edad avanzada, la duración y la dosis acumulada del compuesto. Subsecuentemente, West⁶⁴, en un estudio independiente, identificó la presencia de diabetes mellitus como un factor de riesgo adicional de hepatotoxicidad. Se han descrito diversos cambios anatomopatológicos por el uso de metotrexate, desde esteatosis hasta fibrosis hepática. En la tabla 29.7 se indica la conducta que se debe seguir ante la presencia de cambios histopatológicos hepáticos según la clasificación de Roenigk.⁶⁵

Es de notar que ni las concentraciones séricas ni las hepáticas de metotrexate predicen hepatotoxicidad. Es por ello que en 1994 un comité establecido por el ACR, luego de revisar la literatura existente y la información suministrada por la compañía productora de metotrexate en ese entonces, delineó las recomendaciones para la evaluación y seguimiento de los pacientes que reciben este medicamento⁶⁶; estas recomendaciones han sido

cuestionadas por más de un grupo de reumatólogos, particularmente, en los últimos dos años.⁶⁷⁻⁷⁰ Sin embargo, hasta la fecha no han sido reemplazadas. En la tabla 29.7 se resumen.

En el año 2001, Van Ede⁷¹ describió que la presencia de polimorfismos del gen de la enzima metileno-tetrahidro-folato reductasa (MTHFR), como el que ocurre en la región C677T, en el cual la alanina es sustituida por la valina en el codón del nucleótido 677, conlleva a una mayor frecuencia de efectos adversos por metotrexate, al abandono del mismo por síntomas gastrointestinales y a elevación de las enzimas hepáticas. Este polimorfismo parecería tener mayor valor que la falta de suplemento con ácido fólico para predecir la aparición de efectos adversos, sobre todo los hepáticos.

Aparato respiratorio. El daño pulmonar puede aparecer en cualquier momento luego del inicio de metotrexate; sin embargo, Alarcón en 1997⁷² identificó, en un estudio multicéntrico los factores de riesgo para su aparición, los cuales incluían edad avanzada, compromiso pleuropulmonar previo (debido a artritis reumatoide), diabetes mellitus e hipoalbuminemia. Los criterios para el diagnóstico de compromiso pulmonar agudo (neumonitis) por metotrexate se presentan en la tabla 29.8.

Hematológicos. Se han descrito citopenias de distinta magnitud en 25% de los pacientes tratados con metotrexate, las cuales se relacionan con la depleción de folatos; el uso concomitante de otros antifolatos como trimetoprim-sulfametoxazol o la presencia de insuficiencia renal aumentan significativamente este riesgo. En el caso de citopenias graves debe administrarse leucovorina; para las leves se puede reducir la dosis del medicamento o administrarse ácido fólico.

Linfomas. Estas neoplasias se han descrito en asociación con metotrexate; sin embargo, en la artritis reumatoide, la enfermedad en sí confiere un mayor riesgo para el desarrollo de estas neoplasias; por lo tanto, resulta difícil definir la participación del metotrexate en su génesis. La aparición de linfomas se relacionaría con la gravedad de la artritis reumatoide, la inmunosupresión crónica, la predisposición genética y la infección latente por el virus de Epstein-Barr.

Durante los últimos 20 años, de un total de 2.000 pacientes tratados con metotrexate en nuestro centro, hemos encontrado linfomas en seis casos (0,3%), dos de ellos tenían un linfoma asociado con el virus de Epstein-Barr, mientras que el otro paciente tuvo un linfoma tipo B (rico en células T)⁷³. Más recientemente, en un estudio conducido en Wichita, Kansas, y que incluyó 18.572 pacientes con artritis reumatoide, Wolfe⁷⁴ investigó la frecuencia de linfomas de acuerdo con el tipo de tratamiento recibido y se detectaron sólo 29 casos de linfomas (0,16%); la proporción estandarizada de incidencia fue menor en

TABLA 29.7. RECOMENDACIONES PARA LA EVALUACIÓN Y EL SEGUIMIENTO DEL METOTREXATE EN ARTRITIS REUMATOIDE*

INICIALMENTE
* Hemograma completo (con recuento plaquetario)
* Niveles séricos de transaminasas, albúmina, fosfatasa alcalina, bilirrubina total y directa, y creatinina
* Niveles séricos de ácido fólico y vitamina B12
* Serología para hepatitis B y C
* Radiografía de tórax y pruebas de función pulmonar
* Biopsia hepática sólo si el paciente tiene los siguientes factores de riesgo: <ul style="list-style-type: none"> - historia de ingestión crónica de alcohol - elevación persistente de transaminasas - evidencia de infección crónica por hepatitis B, C o ambas
SEGUIMIENTO (DEBE REALIZARSE CADA 6 A 8 SEMANAS)
* Hemograma completo (con recuento plaquetario)
* Niveles séricos de transaminasas, albúmina y creatinina
* Se indica biopsia hepática si se documenta lo siguiente: <ul style="list-style-type: none"> - en cinco de nueve (si se obtienen cada seis semanas) o en seis de doce (si se obtienen mensualmente) determinaciones, las transaminasas son anormales (elevaciones superiores al límite superior normal) y no disminuyen con la reducción de la dosis semanal de metotrexate, o con el retiro de un posible agente hepatotóxico (AINE), o - una disminución de la albúmina sérica (<3,4 g/dl o 34 g/L) en pacientes con artritis reumatoide bien controlada
* Si la biopsia hepática muestra un: <ul style="list-style-type: none"> - Grado I, II o IIIA de Roenigk†, se continúa el metotrexate y se controlan los niveles séricos de transaminasas (<i>vide supra</i>) - Grado IIIB or IV de Roenigk†, se suspende el metotrexate
* Se suspende el metotrexate en aquellos pacientes con anomalías persistentes en las pruebas hepáticas (<i>vide supra</i>) o en los que se indica una biopsia hepática pero que se niegan a ella
* Las condiciones que requieren continuo seguimiento y vigilancia incluyen: mielosupresión, fibrosis hepática y cirrosis, fibrosis pulmonar y neumonitis; † Sólo si se justifica clínicamente; ‡ I: Normal; II: Infiltración grasa moderada a grave; IIIa: Fibrosis portal leve; IIIb: Fibrosis portal moderada a grave; IV: Cirrosis

pacientes tratados con metotrexate a diferencia de los que recibieron agentes biológicos. Los factores de riesgo identificados en este estudio fueron edad avanzada, sexo masculino y un bajo nivel educativo. Es importante mencionar, sin embargo, que estas neoplasias suelen mejorar luego de suspender el metotrexate.

Infecciones. Aun cuando inicialmente se pensó que la administración de metotrexate aumentaba el riesgo de infecciones, particularmente las postoperatorias, esto no ha sido corroborado en dos estudios recientes que incluyeron pacientes sometidos a distintos procedimientos ortopédicos.^{75,76}

Consideraciones terapéuticas y seguimiento. El metotrexate puede administrarse por vía oral o parenteral (intramuscular o subcutánea). Antes de iniciar el tra-

tamiento, el paciente debe recibir consejería acerca del consumo de alcohol, el cual debe evitarse por completo. Cuando se usa por vía oral, es preferible que se administre en una sola toma; sin embargo, si causa molestias gastrointestinales se puede administrar en dosis divididas -sobre todo en aquellos pacientes que toman más de 10 mg por semana- o parenteralmente. La dosis inicial habitual es de 7,5-10 mg por semana, la cual se incrementa gradualmente cada cuatro a seis semanas hasta alcanzar una dosis de 25 mg por semana; algunos reumatólogos prefieren comenzar con dosis mayores, cosa que no recomendamos. Algunos pacientes pueden requerir una dosis mayor de metotrexate; en ellos, la administración parenteral es una opción viable ya que aumenta la biodisponibilidad del medicamento y, en principio, las dosis altas se toleran adecuadamente.^{77,78}

En estudios llevados a cabo en nuestra institución se ha demostrado que el suplemento de ácido fólico disminuye la incidencia de efectos adversos en mucosas, aparato gastrointestinal y médula ósea, sin alterar la eficacia clínica; sin embargo, esta medida, generalmente, se ha adoptado en las Américas pero no en Europa, aunque esto está cambiando.⁷⁹ De hecho, esto ha sido corroborado en los estudios de metotrexate y leflunomida.^{50, 57}

En el ensayo clínico conducido por van Ede AE,⁸⁰ se demostró que en los pacientes con artritis reumatoide tratados con metotrexate y suplemento de folatos (ácido fólico, ácido folínico), se presentaron menos elevaciones de las enzimas hepáticas, en comparación con los pacientes que recibieron placebo; este efecto benéfico no se acompañó de una disminución en otras manifestaciones clínicas claramente relacionadas con la depleción de folatos (síntomas en mucosas y gastrointestinales). Puede concluirse que el suplemento de ácido fólico (1-5 mg por día) o de ácido folínico (5 mg por semana), 8-24 horas después de la toma de metotrexate, es altamente recomendable para evitar los síntomas relacionados con la depleción de folatos.

Las tablas 29.7 y 29.9 sintetizan las recomendaciones clínicas del ACR para la evaluación y el seguimiento de los pacientes que reciben metotrexate, al igual que otras consideraciones de importancia para su uso en la práctica clínica.

LEFLUNOMIDA

Historia. La leflunomida (HR486) fue desarrollada en el laboratorio Hoechst en los años 1980 como un compuesto capaz de inhibir la proliferación linfocitaria estimulada por mitógenos.⁸¹

Farmacología y estructura. La leflunomida es un derivado isoxazólico de bajo peso molecular que no comparte relación estructural alguna con otros DMARD (figura 29.6). Su absorción es del 100% luego de su administra-

TABLA 29.8. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA DAÑO O TOXICIDAD PULMONAR ASOCIADO CON EL USO DE METOTREXATE*

CRITERIOS MAYORES

1. Evidencia histopatológica de neumonitis por hipersensibilidad (sin evidencia de microorganismos)
2. Evidencia radiográfica de infiltrados pulmonares intersticiales o alveolares
3. Hemocultivos negativos (en paciente febril) y cultivo de esputo inicial negativo para microorganismos

CRITERIOS MENORES

1. Disnea de ocho semanas de duración
2. Tos no productiva
3. Saturación de O₂ <90% respirando aire ambiental en la evaluación inicial
4. Capacidad de difusión de dióxido de carbono <70% del predicho según la edad
5. Recuento de glóbulos blancos <15.000 por mm³

* Neumonitis "definitiva": criterio mayor 1 ó 2, o criterio mayor 3 más tres de los cinco criterios menores; neumonitis "probable": criterios mayores 2 y 3 más dos de los cinco criterios menores

TABLA 29.9. CONSIDERACIONES ADICIONALES EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE QUE RECIBEN METOTREXATE

- El paciente debe ser informado y educado sobre la abstinencia absoluta de alcohol
- El uso concomitante de ácido fólico es siempre recomendable
- Otros antifolatos deben administrarse con mucha precaución (por ejemplo, trimetoprim/sulfametoxazol)
- Tanto el hombre como la mujer deben utilizar medidas anticonceptivas antes de recibir metotrexate
- Tanto el hombre como la mujer deben suspender el metotrexate durante tres meses antes de intentar concebir
- No debe administrarse a mujeres embarazadas
- La edad así como la dosis acumulada de metotrexate pueden predisponer a toxicidad hepática
- La toxicidad pulmonar suele ser de aparición súbita y puede aparecer en cualquier momento
- La presencia de infecciones oportunistas, y posiblemente linfomas, deben supervisarse continuamente

ción oral, sin que la interfiera los alimentos; posteriormente el fármaco sufre una conversión no enzimática a su metabolito activo A77 1726, el cual circula en el 100% unido a proteínas plasmáticas, predominantemente, albúmina. Debido a su fuerte unión con las proteínas, su vida media plasmática es prolongada (~15 días, 5-40 días). La leflunomida se metaboliza en el hígado y 30% a 40% es eliminada por la vía biliar; dada su circulación enterohepática puede ser removida fácilmente del cuerpo mediante el uso de colestiramina oral. El resto se excreta por vía renal como ácido trifluoro-metil-anilina-oxanílico. La leflunomida no interactúa significativamente con

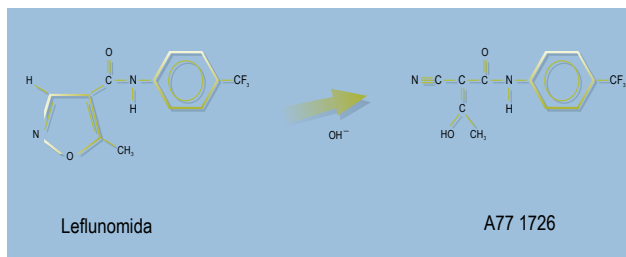


FIGURA 29.6. Estructura química de la leflunomida (izquierda) y su metabolito A77 1726 (derecha).

agentes tales como warfarina, anticonceptivos orales, hipoglicemiantes orales o AINE.⁸²

Mecanismo de acción. La leflunomida inhibe la enzima dihidroorato-deshidrogenasa, la cual es clave para la síntesis de *de novo* de bases pirimidínicas, inhibición que ocurre durante la fase G1 del ciclo celular; esto conduce a una disminución en la proliferación y la diferenciación de los linfocitos T implicados en la patogénesis de la artritis reumatoide.⁸¹ Otros mecanismos de acción importantes de este compuesto se resumen en la tabla 29.10.

Eficacia clínica. La eficacia y la tolerabilidad de la leflunomida se demostraron inicialmente en dos estudios europeos no controlados^{83,84}; en el segundo se demostró que una dosis de 20 mg tiene mayor eficacia para el tratamiento de la artritis reumatoide.

Posteriormente, se llevaron a cabo tres ensayos clínicos multicéntricos, uno en Norteamérica (US301)⁵⁰ y dos en Europa (MN301 y MN302)^{29,57}, y se concluyó que la leflunomida posee un buen perfil de eficacia/toxicidad clínica; en 1998, el medicamento fue aprobado por la FDA para el tratamiento de la artritis reumatoide. En estos tres estudios se demostró que la leflunomida es superior al placebo y de eficacia comparable al metotrexate y la sulfasalazina para mejorar los signos y síntomas de la artritis reumatoide, retardar su progresión radiográfica y clínica y mejorar la calidad de vida de los pacientes; estas respuestas se obtienen de forma temprana y se mantienen hasta por dos años. En estos estudios se basa el metaanálisis de Osiri.⁸⁵ En las extensiones clínicas abiertas de los estudios europeos (MN301 y MN302) se demostró que las respuestas clínicas se mantienen hasta por cinco años y los efectos adversos son similares a los encontrados en los estudios originales.⁸⁶ Resultados similares se demostraron en un ensayo clínico abierto a un año denominado RELIEF (del inglés, *Rheumatoid arthritis evaluation of leflunomide: further insights into its efficacy*).⁸⁷ Además, se ha confirmado que la eficacia y el mantenimiento del tratamiento con este compuesto son comparables a los observados con el uso de la sulfasalazina y el metotrexate.⁸⁸

La leflunomida también se ha utilizado en combinación con metotrexate e infliximab, demostrando poseer

TABLA 29.10. MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA LEFLUNOMIDA

- Inhibe la enzima dihidroorato-deshidrogenasa
- Inhibe las cinasas de tirosina*
- Inhibe la glucosilación de membranas*
- Inhibe la expresión de moléculas de adhesión y la expresión de quimiocinas en células endoteliales
- Incrementa la producción de TGF β 1 (una citocina inmunosupresora)
- Inhibe la actividad de la enzima ciclooxigenasa 2
- Inhibe el factor de transcripción nuclear κ B
- Inhibe metaloproteasas, radicales de oxígeno y la capacidad quimiotáctica de neutrófilos

*Relevancia clínica desconocida en AR; † Factor de crecimiento transformante (del inglés, *Transforming Growth Factor*)

TABLA 29.11. EFECTOS ADVERSOS DE LA LEFLUNOMIDA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

PRÁCTICA CLÍNICA:

- Cutáneos: erupciones diversas, prurito
- Gastrointestinales: náuseas, diarrea, vómito, dispepsia, dolor abdominal y elevación de las transaminasas

ENSAYOS CLÍNICOS:

- Mucocutáneos: erupciones diversas, prurito y alopecia * †
- Gastrointestinales: náuseas, diarrea, vómitos, dispepsia, dolor abdominal y elevación de las transaminasas* †
- Hematológicos: leucopenia*
- Renales: hipertensión (en pacientes con hipertensión previa) †
- Infecciones: respiratorias altas y bajas e infecciones urinarias y otras como ginecológicas y cutáneas * †

REPORTES DE CASOS:

- Insuficiencia hepática aguda
- Vasculitis
- Necrosis tóxica epidérmica
- Alopecia areata
- Pancitopenia
- Insuficiencia renal aguda con presencia de anticuerpos antimembrana basal glomerulares
- Neuropatía periférica

*Ensayo clínico US301 y MN302 (leflunomida Vs. metotrexate)

† Ensayo clínico MN301 (leflunomida Vs. sulfasalazina)

beneficio adicional al de cada compuesto administrado en forma aislada con aceptables tolerabilidad y efectos adversos; sin embargo, la combinación de leflunomida y metotrexate se acompaña de una mayor frecuencia de reacciones adversas, especialmente, elevaciones de las enzimas hepáticas.^{89,90}

Toxicidad y efectos adversos. En la tabla 29.11 se resumen los más frecuentes; es importante señalar que tienden a perpetuarse en el tiempo dada la vida media prolongada de la leflunomida. En los últimos años, este

TABLA 29.12. EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON LEFLUNOMIDA*

En pacientes que reciben leflunomida como monoterapia se recomienda obtener:

INICIALMENTE:

- Transaminasas
- Hemograma completo (con recuento plaquetario)

DURANTE LOS PRIMEROS 6 MESES DE TRATAMIENTO:

- Transaminasas mensualmente
- Hemograma completo (con recuento plaquetario) mensualmente

Posteriormente, cada 2-3 meses, si no se observaron anomalías:

- Transaminasas
- Hemograma completo (con recuento plaquetario)

En pacientes que reciben leflunomida en combinación con metotrexate:

- Transaminasas y albúmina sérica mensualmente mientras dure el tratamiento combinado

* Recomendaciones según la compañía productora de leflunomida y el *American College of Rheumatology*, ACR.

TABLA 29.14. CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE QUE RECIBEN LEFLUNOMIDA

Consideraciones adicionales:

- Utilizarse con precaución en:
 - pacientes en tratamiento con metotrexate
 - diálisis (hemodiálisis o diálisis peritoneal); se ha documentado un incremento en la fracción libre del compuesto activo A77 1726
- Toda mujer que inicie leflunomida debe usar medidas anticonceptivas
- Contraindicada en:
 - insuficiencia hepática
 - insuficiencia renal
 - hipoproteinemia grave
 - mujeres embarazadas (o que planeen embarazo)
 - mujeres lactando
 - menores de 18 años*
 - infecciones activas graves
 - trastornos hematológicos serios (anemia grave, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia)
- Puede administrarse una dosis diaria de 10 mg en ancianos o cuando se combina con metotrexate
- La dosis de carga (100 mg por día durante tres días) puede reducirse o evitarse del todo si no es esencial una respuesta terapéutica rápida

En pacientes que presentan efectos adversos serios mientras reciben leflunomida o en pacientes que planeen embarazarse (o se hallan embarazadas):

- Administrar colestiramina, 8 g tres veces por día, por un total de 11 días (verificar que los niveles plasmáticos del medicamento sean menores de 0,02 mg/L en dos determinaciones separadas por 14 días)

En pacientes que desarrollen un efecto adverso menor o una reacción alérgica por leflunomida o en pacientes no embarazadas:

- Administrar colestiramina, 4-8 g tres veces por día, durante dos o tres días

*Falta de datos (2003)

TABLA 29.13. EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON LEFLUNOMIDA*

En aquellos pacientes en quienes se observe:

- Elevaciones de las transaminasas superior a 1 ó 2 veces el límite superior normal:
 - Repetir el seguimiento como se indica en la tabla 29.12 (no es necesario un cambio en la dosis de la leflunomida)
- Elevaciones de las transaminasas de mayor de 2 pero menor de 3 veces el límite superior normal
 - Disminuir la dosis a 10 mg por día y vigilar las transaminasas como se indica en la tabla 29.12; si los niveles de las mismas continúan elevados se recomienda suspender el tratamiento
- Si las anomalías en las transaminasas son persistentes o superiores en 3 veces el límite superior normal
 - Suspender la droga y comenzar tratamiento de eliminación con colestiramina como se indica en la tabla 29.14

*Recomendaciones según la compañía productora de leflunomida y el *American College of Rheumatology*, ACR

medicamento ha recibido mucha atención por su asociación con anomalías en las transaminasas y evidencia adicional de hepatotoxicidad. De hecho, ocurren elevaciones entre 1,2 a dos veces el límite superior normal de la enzima hepática alanina-transferasa (ALT) en 14% a 18% de los pacientes, y tres veces el límite superior normal se han observado en 1,5% a 4,4% de los casos: estas anomalías se presentan durante los primeros seis meses de tratamiento. En el año 2001, tanto la *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*, EMEA,⁹¹ como la FDA⁹², alertaron sobre el riesgo de hepatotoxicidad en pacientes con artritis reumatoide; esto fue seguido por una petición pública en marzo del 2002 solicitándose la remoción de la leflunomida del mercado. Esta solicitud fue denegada por la FDA⁹³ que, luego de revisar bases de datos con un gran número de pacientes con artritis reumatoide tratados con leflunomida, concluyó que la insuficiencia hepática aguda por leflunomida es un evento raro y que existiría una relación con enfermedades mórbidas asociadas y con el uso concomitante de otros compuestos hepatotóxicos. Tanto la ACR como la compañía farmacéutica productora de la leflunomida han establecido recomendaciones para su administración, las cuales se resumen en las tablas 29.12 y 29.13.

Consideraciones terapéuticas y seguimiento. Dada la vida media prolongada de la leflunomida, se debe iniciar con una dosis de carga de 100 mg por día durante tres días, seguida por una dosis de mantenimiento de 20 mg por día; si existe una buena respuesta clínica o hay intolerancia, se puede disminuir a 10 mg por día. En la tabla 29.14. se resumen las recomendaciones adicionales para

TABLA 29.15. CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE QUE RECIBEN DMARD

	SALES DE ORO	D-PENICILAMINA	MINOCICLINA	SULFASALAZINA	METOTREXATE	LEFLUNOMIDA
Asociación clínica						
Insuficiencia renal*	±	±	±	±	-	-
Insuficiencia hepática*	+	+	±	±	-	-
Enfermedad pulmonar	+	±	+	+	-	+
Trastornos hematológicos*	±	±	+	±	-	-
Infecciones graves	+	+	+	±	-	-
Hipoproteinemia grave	+	+	+	+	-	-
Poblaciones especiales						
Embarazo	-	-	-	-	-	-
Lactancia	-	-	-	-	-	-
Grupos de edad						
Menores de 18 años†	-	-	-	-	+	-
Ancianos	±	-	±	+	±	±

+: uso permitido; ±: usar con precaución (ajustar dosis o seguimiento más estrecho); -: uso contraindicado o no recomendable; *: el uso de sales de oro, D-penicilamina y sulfasalazina está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal terminal, cirrosis o pancitopenias graves; † el uso de minociclina sólo se restringe en niños menores de 6 años.

el uso de este medicamento y el empleo de la colestiramina, cuando es necesario.

CONCLUSIONES

La tabla 29.15 resume información terapéutica práctica del uso de los DMARD incluidos en el presente capítulo en diversos escenarios clínicos y situaciones especiales. En la actualidad, el DMARD de mayor uso a nivel mundial es el metotrexate, sea en monoterapia o en combinación con otros DMARD o con terapias biológicas. Las sales de oro y la D-penicilamina se encuentran prácticamente en desuso en Norteamérica y la minocicli-

na y la sulfasalazina tienen un uso limitado; finalmente, aunque la leflunomida tiene probablemente un perfil de toxicidad/eficacia comparable al del metotrexate, su uso no se ha generalizado, probablemente por su alto costo. Por cuánto tiempo más el metotrexate seguirá siendo el DMARD de primera elección en el tratamiento de la artritis reumatoide, es difícil de anticipar. Los avances en la investigación básica ciertamente han de contribuir a que se produzcan cambios importantes en el tratamiento de esta y otras enfermedades reumáticas en los años venideros.

Referencias

1. Jobanputra P, Wilson J, Douglas K *et al.* A survey of British rheumatologists' DMARD preferences for rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2004; 43:206-210.
2. Sokka T, Pincus T. Contemporary disease modifying antirheumatic drugs (DMARD) in patients with recent onset rheumatoid arthritis in US private practice: methotrexate as the anchor drug in 90% and new DMARD in 30% of patients. *J Rheumatol* 2002;29:2521-24.
3. Kean WF, Forestier F, Kassam Y *et al.* The history of gold therapy in rheumatoid disease. *Sem Arthritis Rheum* 1985;14:180-6.
4. Chatham WW. Gold and D-penicillamine. En: Koopman W, editor. *Arthritis and allied conditions: A textbook of Rheumatology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p.717-33.
5. Bluhm GB. The mechanisms of action of conventional chrysotherapy. *J Rheumatol* 1982;9:10-7.
6. Lorber A, Jackson WH, Simon TM. Effects of chrysotherapy on cell mediated immune response. *J Rheumatol* 1982;9:37-45.
7. Jones G, Brooks PM. Injectable gold compounds: An overview. *BJM* 1996;35:1154-8.
8. Bendix G, Bjelle A. A 10 year follow up of parenteral gold therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1996;55:169-76.
9. Jaffe IA. Comparison of the effect of plasmapheresis and penicillamine on the level of circulating rheumatoid factor. *Ann Rheum Dis* 1963;22:71-6.
10. Netter P, Bannwarth B, Pere P *et al.* Clinical pharmacokinetics of D-penicillamine. *Clin Pharmacokinet* 1987;13:317-33.
11. Lipsky PE, Ziff M. Inhibition of human helper T cell function in vitro by D-penicillamine and CuSO₄. *J Clin Invest* 1980;65:1069-76.
12. Munthe E, Kass E. Penicillamine in rheumatic diseases: A prospective study of tolerance and efficacy. *J Rheumatol* 1981;8:107-11.
13. Huskisson EC. The side effects of penicillamine therapy in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1981;8:146-8.
14. American College of Rheumatology AD HOC Committee in Clinical Guidelines. Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:723-31.
15. Sanchez I. As tetraciclinas no tratamento da artrite reumatoide e doencas reumaticas inflamatorias. [Tetracycline treatment in rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases]. *Brasil Med* 1968;82:22-31.
16. Alarcón GS. Tetracyclines for the treatment of rheumatoid arthritis. *Exp Opin Invest Drugs* 2000;9:1491-8.
17. O'Dell JR, Paulsen G, Haire CE *et al.* Treatment of early seropositive rheumatoid arthritis with minocycline: four-year followup of a double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 1999;42:1691-5.
18. Tilley BC, Alarcón GS, Heyse SP *et al.* Minocycline in rheumatoid arthritis: a 48-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995;122:81-9.
19. O'Dell JR, Haire CE, Palmer W *et al.* Treatment of early rheumatoid arthritis with minocycline or placebo: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 1997;40:842-8.
20. Kloppenburg M, Breedveld FC, Terwiel JP *et al.* Minocycline in active rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 1994;37:629-36.
21. O'Dell JR, Blakely KW, Mallek JA *et al.* Treatment of early seropositive rheumatoid arthritis: A two-year, double-blind comparison of minocycline and hydroxychloroquine. *Arthritis Rheum* 2001;44:2235-41.
22. Bluhm GB, Sharp JT, Tilley BC *et al.* Radiographic results from the minocycline in rheumatoid arthritis trial (MIRA). *J Rheumatol* 1997;24:1295-302.
23. Svartz N. Sulfasalazine:II. Some notes on the discovery and development of salazopyrin. *Am J Gastroenterol* 1988;83:497-503.
24. Sinclair RJG, Duthie JJR. Salazopyrin in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1949;8:226-31.
25. McConkey B, Amos RS, Durham S *et al.* Sulphasalazine in rheumatoid arthritis. *Br Med J* 1980;280:442-4.
26. Hannonen P, Mottonen T, Hakola M *et al.* Sulfasalazine in early rheumatoid arthritis. A 48-week double-blind, prospective, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1993;36:1501-9.
27. Situnayake RD, McConkey B. Clinical and laboratory effects of prolonged therapy with sulfasalazine, gold or penicillamine: the effects of disease duration on treatment response. *J Rheumatol* 1990;17:1268-73.
28. Nuver-Zwart IH, van Riel PL, van de Putte LB *et al.* A double blind comparative study of sulphasalazine and hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis: Evidence of an earlier effect of sulphasalazine. *Ann Rheum Dis* 1989;48:389-95.
29. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL *et al.* Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 1999;353:259-66.
30. Rains CP, Noble S, Faulds D. Sulfasalazine. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drugs* 1995;50:137-56.
31. Jackson CG, Clegg DO. Sulfasalazine and minocycline. En: Koopman W, editor. *Arthritis and allied conditions: A textbook of Rheumatology*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999. p.769-82.
32. Weinblatt ME, Reda D, Henderson W *et al.* Sulfasalazine treatment for rheumatoid arthritis: a metaanalysis of 15 randomized trials. *J Rheumatol* 1999;26:2123-30.
33. Pincus T, Ferraccioli G, Sokka T *et al.* Evidence from clinical trials and long-term observational studies that disease-modifying anti-rheumatic drugs slow radiographic progression in rheumatoid arthritis: updating a 1983 review. *Rheumatology* 2002;41:1346-56.
34. Dougados M, Combe B, Cantagrel A *et al.* Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised, controlled, double blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single components. *Ann Rheum Dis* 1999;58:220-5.
35. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N *et al.* Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med* 1996;334:1287-91.
36. Boers M, Verhoeven AC, Markuse HM *et al.* Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997;350:309-18.
37. O'Morain C, Smethurst P, Dore CJ *et al.* Reversible male infertility due to

- sulphasalazine: studies in man and rat. *Gut* 1984;25:1078-84.
38. Marmor D. The effects of sulphasalazine on male fertility. *Reprod Toxicol* 1995;9:219-23.
 39. Alarcón GS, Morgan SL. Methotrexate in rheumatoid arthritis. In: Cronstein BN, Bertino JR, eds. *Methotrexate*. Basel: Birkhäuser Verlag, 2000: 83-108.
 40. Cronstein BN, Chan ESL. The mechanisms of methotrexate's action in the treatment of inflammatory disease. En: Cronstein BN, Bertino JR, editors. *Methotrexate*. Basel: Birkhauser Verlag; 2000. p.65-82.
 41. Williams HJ, Willkens RF, Samuelson CO, Jr. *et al.* Comparison of low-dose oral pulse methotrexate and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. A controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 1985;28:721-30.
 42. Weinblatt ME, Coblyn JS, Fox DA *et al.* Efficacy of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1985;312:818-22.
 43. Andersen PA, West SG, O'Dell JR *et al.* Weekly pulse methotrexate in rheumatoid arthritis. Clinical and immunologic effects in a randomized, double-blind study. *Ann Intern Med* 1985;103:489-96.
 44. Thompson RN, Watts C, Edelman J *et al.* A controlled two-centre trial of parenteral methotrexate therapy for refractory rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1984;11:760-3.
 45. Tugwell P, Bennett K, Gent M. Methotrexate in rheumatoid arthritis. Indications, contraindications, efficacy, and safety. *Ann Intern Med* 1987;107:358-66.
 46. Paulus HE. FDA Arthritis Advisory Committee meeting: methotrexate; guidelines for the clinical evaluation of antiinflammatory drugs; DMSO in scleroderma. *Arthritis Rheum* 1986;29:1289-90.
 47. Health and Public Policy Committee. Methotrexate in rheumatoid arthritis.- American College of Physicians. *Ann Intern Med* 1987;107:418-9.
 48. Weinblatt ME, Kaplan H, Germain BF *et al.* Low-dose methotrexate compared with auranofin in adult rheumatoid arthritis. A thirty-six-week, double-blind trial. *Arthritis Rheum* 1990;33:330-8.
 49. Hamdy H, McKendry RJ, Mierins E *et al.* Low-dose methotrexate compared with azathioprine in the treatment of rheumatoid arthritis. A twenty four-week controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 1987;30:361-7.
 50. Strand V, Cohen S, Schiff M *et al.* Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Arch Intern Med* 1999;159:2542-50.
 51. Hurst S, Kallan MJ, Wolfe FJ *et al.* Methotrexate, hydroxychloroquine, and intramuscular gold in rheumatoid arthritis: relative area under the curve effectiveness and sequence effects. *J Rheumatol* 2002;29:1639-45.
 52. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW *et al.* Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002;46:1443-50.
 53. Lipsky PE, van der Heijde DMFM, St.Clair EW *et al.* Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1594-602.
 54. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM *et al.* A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1586-93.
 55. Tugwell P, Pincus T, Yocum D *et al.* Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1995;333:137-41.
 56. O'Dell JR, Leff R, Paulsen G *et al.* Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of the three medications: results of a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002;46:1164-70.
 57. Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM *et al.* A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000;39:655-65.
 58. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD *et al.* A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999;340:253-9.
 59. Maini R, St.Clair EW, Breedveld F *et al.* Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor a monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. *Lancet* 1999;354:1932-9.
 60. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE *et al.* Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: The ARMA-DA trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:35-45.
 61. Cohen S, Hurd E, Cush J *et al.* Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002;46:614-24.
 62. Kremer JM, Habros JS, Kolba KS *et al.* Tacrolimus in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a six-month, open-label study. *Arthritis Rheum* 2003;48:2763-8.
 63. Walker AM, Funch D, Dreyer NA *et al.* Determinants of serious liver disease among patients receiving low-dose methotrexate for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1993;36:329-35.
 64. West SG. Methotrexate hepatotoxicity. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23:883-915.
 65. Roenigk HH, Jr., Auerbach R, Maibach HI *et al.* Methotrexate guidelines revised. *J Am Acad Dermatol* 1982;6:145-55.
 66. Kremer JM, Alarcón GS, Lightfoot RW, Jr. *et al.* Methotrexate for rheumatoid arthritis. Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. *Arthritis Rheum* 1994;37:316-28.
 67. Fries JF, Ramey DR, Singh G. Suggested guidelines for monitoring liver toxicity in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: comment on the article by Kremer *et al.* *Arthritis Rheum* 1994;37:1829-34.
 68. Yazici Y, Erkan D, Paget SA. Monitoring by rheumatologists for Methotrexate-, Etanercept-, Infliximab-, and Anakinra-Associated adverse Events. *Arthritis Rheum* 2003;48:2769-72.
 69. Yazici Y, Erkan D, Paget SA. Monitoring methotrexate hepatic toxicity in rheumatoid arthritis: is it time to update the guidelines? *J Rheumatol* 2002;29:1586-9.
 70. Kremer JM. Not yet time to change the guidelines for monitoring methotrexate liver toxicity: they have served us well. *J Rheumatol* 2002;29:1590-2.
 71. van Ede AE, Laan RF, Blom HJ *et al.*

- The C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: a genetic risk factor for methotrexate-related elevation of liver enzymes in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 2001;44:2525-30.
72. Alarcón GS, Kremer JM, Macaluso M *et al.* Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis. A multicenter, case-control study. *Methotrexate-Lung Study Group. Ann Intern Med* 1997;127:356-64.
73. Alarcón, G. S. Methotrexate: Its use for the treatment of rheumatoid arthritis and other rheumatic disorders. In: Koopman WJ, ed. *Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001: 743-68.
74. Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-TNF therapy in 18,572 patients. *Arthritis Rheum* 2003;48:S242.
75. Jain A, Witbreuk M, Ball C *et al.* Influence of steroids and methotrexate on wound complications after elective rheumatoid hand and wrist surgery. *J Hand Surg* 2002;27:449-55.
76. Grennan DM, Gray J, Loudon J *et al.* Methotrexate and early postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopaedic surgery. *Ann Rheum Dis* 2001;60:214-7.
77. Lambert CM, Sandhu S, Lochhead A *et al.* Dose escalation of parenteral methotrexate in active rheumatoid arthritis that has been unresponsive to conventional doses of methotrexate: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:364-71.
78. Hoekstra M, Haagsma C, Neef C *et al.* Bioavailability of higher dose methotrexate comparing oral and subcutaneous administration in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:645-8.
79. Hoekstra M, van de Laar MA, Bernelot Moens HJ *et al.* Longterm observational study of methotrexate use in a Dutch cohort of 1022 patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:2325-9.
80. van Ede AE, Laan RF, Rood MJ *et al.* Effect of folic or folinic acid supplementation on 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.
81. Fox RI, Herrmann ML, Frangou CG *et al.* Short analytical review. Mechanism of action for leflunomide in rheumatoid arthritis. *Clin Immunol* 1999;93:198-208.
82. Aventis Pharmaceuticals. ARAVA prescribing information: Contraindications and warnings. April(http://www.aventispharma-us.com/PIs/arava_TXT.html). 2000.
83. Rozman B, Domljan Z, Popovic M *et al.* Long term administration of leflunomide to patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:S339.
84. Mladenovic V, Domljan Z, Rozman B *et al.* Safety and effectiveness of leflunomide in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis. Results of a randomized, placebo-controlled, phase II study. *Arthritis Rheum* 1995;38:1595-603.
85. Osiri M, Shea B, Robinson V *et al.* Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol* 2003;30:1182-90.
86. Kalden JR, Schattenkirchner M, Sörensen H *et al.* The efficacy and safety of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. A five-year followup study. *Arthritis Rheum* 2003;48:1513-20.
87. Dougados M, Emery P, Lemmel EM *et al.* Efficacy and safety of leflunomide and predisposing factors for treatment response in patients with active rheumatoid arthritis: RELIEF 6-month data. *J Rheumatol* 2003;30:2572-9.
88. Wolfe F, Michaud K, Stephenson B *et al.* Toward a definition and method of assessment of treatment failure and treatment effectiveness: The case of leflunomide versus methotrexate. *J Rheumatol* 2003;30:1725-32.
89. Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW *et al.* Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2002;137:726-33.
90. Kiely PDW, Johnson DM. Infliximab and leflunomide combination therapy in rheumatoid arthritis: an open-label study. *Rheumatology* 2002;41:631-7.
91. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. EMEA public statement on leflunomide (ARAVA) - Severe and serious hepatic reactions-. EMEA March 12. 2001. Doc. Ref: EMEA/H/5611/01/en.
92. Arthritis Advisory Committee. Briefing information regarding ARAVA (leflunomide). Food and Drug Administration March 5(<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3930b2.htm>). 2003. Aventis Pharmaceutical.
93. FDA AAC. Update on the safety of new drugs for rheumatoid arthritis: Part III: Safety and efficacy update on leflunomide (Arava). <http://www.rheumatology.or/publications/hotline/o5031effda.asp?aud=mem> 2003;March 2003.
94. Bunni M, Doig MT, Donato H *et al.* Role of methylenetetrahydrofolate depletion in methotrexate-mediated intracellular thymidylate synthesis inhibition in cultured L1210 cells. *Cancer Res* 1988;48:3398-404.

Lecturas recomendadas

Las lecturas recomendadas son agrupadas de acuerdo a la evaluación de los autores en:

* Artículos considerados por los autores como de especial interés.

** Artículos considerados por los autores como excelentes revisiones del tema.

1. **Alarcón, G. S. Methotrexate: Its use for the treatment of rheumatoid arthritis and other rheumatic disorders. In: Koopman WJ, ed. *Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001: 743-68.
2. **American College of Rheumatology AD HOC Committee in Clinical Guidelines. Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:723-31.
3. **Chatham WW. Gold and D-penicillamine. En: Koopman W, editor. *Arthritis and allied conditions: A textbook of Rheumatology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p.717-33.
4. *Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW *et al.* Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2002;137:726-33.
5. *O'Dell JR, Haire CE, Erikson N *et al.* Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and

hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med* 1996;334:1287-91.

6. **Walker AM, Funch D, Dreyer NA *et al.* Determinants of serious liver disease among patients receiving low-dose methotrexate for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1993;36:329-35.

7. *Weinblatt ME, Reda D, Henderson W *et al.* Sulfasalazine treatment for rheumatoid arthritis: a metaanalysis of 15 randomized trials. *J Rheumatol* 1999;26:2123-30.