



Utilidad del metotrexato en el tratamiento de la artritis reumatoide

Usefulness of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis

Enrique Rodríguez Reyes^{1*} , Carlos Troya Altamirano² 

¹Universidad Regional Autónoma de los Andes, Carrera de Medicina (UNIANDÉS Ambato). Ambato, Ecuador.

²Universidad Regional Autónoma de los Andes, Carrera de Medicina (UNIANDÉS Santo Domingo). Santo Domingo, Ecuador.

*Autor para la correspondencia: henry.680506@gmail.com

Cómo citar este artículo

Rodríguez Reyes E, Troya Altamirano C: Utilidad del metotrexato en el tratamiento de la artritis reumatoide. Rev haban cienc méd [Internet]. 2024 [citado]; 23. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/5820>

Recibido: 28 de julio de 2024
Aprobado: 03 de octubre de 2024

RESUMEN

Introducción: El metotrexato ha sido un pilar en el tratamiento de la Artritis reumatoide durante décadas. Sin embargo, las opiniones sobre su utilidad pueden dividirse entre quienes lo apoyan y quienes tienen reservas, dependiendo de varios factores que van desde la eficacia clínica hasta los efectos secundarios y consideraciones de costo.

Objetivo: Explorar la utilidad del metotrexato, considerando los efectos secundarios reportados por los pacientes tratados con este medicamento.

Material y métodos: En el período marzo-septiembre de 2022 se realizó un estudio exploratorio y descriptivo en la parroquia Biblián de la provincia Cañar, Ecuador. Para la selección de la muestra para el estudio se consideraron los pacientes de 18 años de edad y hasta los 65 diagnosticados con artritis reumatoide.

Resultados: El metotrexato es una droga relativamente segura. Entre los pacientes que recibieron metotrexato como parte de una terapia única o combinada, la incidencia de efectos secundarios informados por los mismos fue de 99,4 %. Aparte de los efectos secundarios menores habituales, 41,1 %, como fatiga, náuseas, anorexia, estomatitis/úlceras orales, ardor epigástrico, caída del cabello y vómitos, no se informaron efectos secundarios graves o potencialmente mortales. En este estudio, 64,1 % de los pacientes presentaba anemia, 1,7 % leucopenia, 4,3 % trombocitopenia y 13,7 % niveles elevados de transaminasas.

Conclusiones: La modificación del tratamiento, destinada a reducir los efectos adversos, mejora el confort del paciente sin afectar la eficacia del tratamiento. Estos hallazgos apoyan la utilidad del metotrexato en el manejo de la artritis reumatoide, siempre que haya un seguimiento adecuado de los efectos secundarios.

Palabras Claves:

Artritis reumatoide, drogas antiartríticas, metotrexato, efectos secundarios.

ABSTRACT

Introduction: Methotrexate has been a mainstay in the treatment of Rheumatoid arthritis for decades. However, opinions on its usefulness can be divided between those who support it and those who have reservations, depending on several factors ranging from clinical effectiveness to side effects and cost considerations.

Objective: To explore the usefulness of methotrexate, considering the side effects reported by patients treated with this medication.

Material and Methods: In March-September 2022, an exploratory and descriptive study was carried out in the Biblián parish of Cañar province, Ecuador. For sample selection, patients aged 18 to 65 years diagnosed with rheumatoid arthritis were considered.

Results: Methotrexate is a relatively safe drug. Among patients who received methotrexate as part of single or combination therapy, the incidence of self-reported side effects was 99.4%. Apart from the usual minor side effects (41.1%) such as fatigue, nausea, anorexia, oral stomatitis/ulcers, epigastric burning, hair loss and vomiting, no serious or life-threatening side effects were reported. In this study, 64.1% of patients presented with anemia, 1.7% had leukopenia, 4.3% had thrombocytopenia, and 13.7% had elevated transaminase levels.

Conclusions: Treatment modification aimed at reducing adverse effects improves patient comfort without affecting treatment efficacy. These findings support the usefulness of methotrexate in the management of rheumatoid arthritis, provided that adequate monitoring of side effects is performed.

Keywords:

Rheumatoid arthritis, antiarthritis drugs, methotrexate, side effects.



INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) se presenta como un desafío clínico de gran envergadura. Este trastorno autoinmune sistémico provoca una inflamación crónica en las articulaciones sinoviales, lo que puede llevar a un daño articular irreversible, resultando en discapacidad y deformidades significativas. La inflamación característica de la AR provoca una proliferación descontrolada de osteoclastos, desequilibrando la relación natural entre estos y los osteoblastos. Esta descompensación conduce a una destrucción ósea progresiva que eventualmente resulta en discapacidad.^(1,2)

La AR es una de las principales causas de discapacidad a nivel mundial⁽³⁾ y afecta más a las mujeres que a los hombres. La incidencia de esta enfermedad se estima entre 0,24% y 0,30% de la población general, siendo 2-3 veces más frecuente en mujeres que en hombres.⁽⁴⁾ La prevalencia varía considerablemente entre diferentes regiones y países. En América Latina, es considerada una enfermedad frecuente, con una prevalencia cercana a 1%.^(5,6) Algunos países en esta región presentan cifras destacables: en México,⁽⁷⁾ la prevalencia es del 1,6%, mientras que en Ecuador se sitúa alrededor del 0,9%.^(8,9) En este último país es considerada la enfermedad inmunológica inflamatoria crónica más común.⁽¹⁰⁾

La AR se distingue por una afectación bilateral y simétrica de las articulaciones, acompañada de dolor e hinchazón.⁽¹¹⁾ Sin un tratamiento adecuado, la AR puede causar un daño estructural permanente en el tejido sinovial, caracterizado por la erosión y destrucción de las articulaciones. Este proceso degenerativo conlleva a una discapacidad a largo plazo y una reducción significativa en la calidad de vida. El deterioro progresivo no solo compromete la funcionalidad articular, sino que también está vinculado a un aumento en la probabilidad de discapacidad y mortalidad a largo plazo.⁽¹²⁾

La evolución de la enfermedad sin la intervención terapéutica adecuada puede resultar en un daño irreversible que afecta gravemente la capacidad del paciente para realizar actividades cotidianas, provoca una dependencia creciente y una disminución de la autonomía personal. Esto subraya la importancia de un diagnóstico temprano y un tratamiento agresivo para mitigar los efectos devastadores de esta enfermedad crónica.

La identificación temprana y el inicio oportuno del tratamiento son fundamentales en el manejo de la AR, ya que permiten frenar la progresión de los cambios articulares y prevenir daños irreversibles. Generalmente, se emplea un enfoque diagnóstico integral que combina la observación de síntomas físicos con pruebas específicas, incluyendo biomarcadores, para asegurar una confirmación precisa y precoz de la enfermedad.⁽¹³⁾

En lo que respecta a los mecanismos subyacentes de la AR, se han identificado varios biomarcadores cruciales. En la actualidad, se sostiene que la AR comienza principalmente con la producción de autoanticuerpos específicos, como los factores reumatoides (FR) y los anticuerpos anti-proteína citrulinada (ACPA).⁽¹⁴⁾ Estos autoanticuerpos tienen un papel clave en la patogénesis de la enfermedad y su detección es vital para un diagnóstico temprano.

El tratamiento de la AR abarca el uso de diversas clases de medicamentos, incluyendo corticosteroides, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME).⁽¹⁵⁾ Entre estas opciones, el metotrexato (MTX) se destaca como el fármaco de primera línea para el tratamiento de la AR en todo el mundo, a menos que esté contraindicado o el paciente no lo tolere.⁽¹⁶⁾ El enfoque inicial con MTX, solo o en combinación con glucocorticoides, seguido de la incorporación gradual de terapias dirigidas, incluidos agentes biológicos, ha demostrado mejorar significativamente los resultados en el manejo de la enfermedad.⁽¹⁷⁾

Este enfoque terapéutico no solo busca aliviar los síntomas y reducir la inflamación, sino también detener o ralentizar la progresión de la enfermedad. La combinación estratégica de MTX con otros tratamientos permite personalizar la terapia según las necesidades específicas de cada paciente, optimiza así los resultados y minimiza los efectos secundarios. La continua investigación y desarrollo en el campo de los agentes biológicos y otros medicamentos innovadores prometen aún más mejoras en la calidad de vida de los pacientes con AR, subrayando la importancia de la detección temprana y el tratamiento adecuado.

Tanto la Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR)⁽¹⁸⁾ como el Colegio Americano de Reumatología (ACR)⁽¹⁹⁾ recomiendan el uso del metotrexato (MTX) como tratamiento de primera elección para la artritis reumatoide (AR), tanto en sus etapas iniciales como en las avanzadas. Este medicamento actúa bloqueando el metabolismo del ácido fólico, siendo metabolizado principalmente por el hígado y excretado a través de los riñones.

El metotrexato, al ser un anti-metabolito, funciona como un análogo del ácido fólico.⁽²⁰⁾ Interfiere con la actividad de la enzima dihidrofolato reductasa, dificulta la síntesis de nucleótidos y purinas. Esta alteración en el metabolismo celular incrementa la producción y liberación de adenosina, una molécula conocida por sus propiedades antiinflamatorias.⁽²¹⁾ Aunque el MTX es muy utilizado debido a su eficacia, bajo costo y perfil de seguridad aceptable, puede causar una variedad de efectos adversos. Estos incluyen citopenia, daño hepático, problemas gastrointestinales y mucocutáneos, así como alteraciones en exámenes clínicos y en algunos casos, neumonitis por hipersensibilidad.^(16,22)

Además, otros efectos secundarios asociados con el uso de MTX son la pérdida de cabello, pérdida de apetito, estomatitis, náuseas, fatiga, mareos, toxicidad medular, infecciones secundarias y hepatotoxicidad. La incidencia de estos efectos secundarios ha generado preocupación entre los profesionales de la salud al prescribir MTX a pacientes con AR. Sin embargo, se considera seguro utilizar metotrexato en dosis semanales óptimas hasta 25 mg, aunque se han reportado casos de toxicidad, especialmente en personas de edad avanzada.⁽²³⁾

A pesar de que el metotrexato es ampliamente utilizado en el tratamiento de la artritis reumatoide debido a su eficacia, bajo costo y perfil de seguridad aceptable, su uso está asociado a una alta incidencia de efectos adversos, especialmente gastrointestinales y hepáticos. Estos efectos generan preocupación entre los profesionales de la salud, ya que pueden comprometer el bienestar de los pacientes y la continuidad del tratamiento. En la parroquia Biblián de la provincia de Cañar, Ecuador, existe una necesidad de evaluar el impacto de estos efectos secundarios en la población local, con el fin de determinar si afectan la respuesta terapéutica y cómo se pueden manejar para maximizar los beneficios del tratamiento sin comprometer la salud del paciente. Este estudio tiene como **objetivo** explorar la utilidad del metotrexato, considerar los efectos secundarios reportados por los pacientes tratados con este medicamento.

El enfoque de este estudio contribuirá a identificar estrategias más efectivas para minimizar los riesgos y maximizar los beneficios del tratamiento combinado en pacientes con artritis reumatoide. Este tipo de investigación es crucial para mejorar las prácticas clínicas y garantizar que los tratamientos no solo sean efectivos, sino también seguros para todos los pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

En el período marzo-septiembre de 2022 se realizó un estudio exploratorio y descriptivo en la parroquia Biblián de la provincia Cañar, Ecuador. Se trabajó con 2 clínicas especializadas que serán identificadas como A y B en este estudio. Los criterios de inclusión incluyeron la voluntariedad del paciente para participar en este, que recibieran tratamiento con MTX y tuvieran diagnóstico de artritis reumatoide, la ausencia de patologías psiquiátricas y la mayoría de edad. Del total de pacientes atendidos en ambas instituciones (6 000) para la selección de la muestra, mediante un muestreo no probabilístico, se consideraron los pacientes de 18 años de edad y hasta 65, diagnosticados con artritis reumatoide, para un total de 170 pacientes, a quienes se les indicó tratamiento con Metotrexato (MTX).

Procedimiento

Se extrajeron los siguientes datos de la Historia clínica de los pacientes.

- Datos generales
- Edad: Agrupada de esta manera: 18-30 años, 31-45 años, 46-65 años.
- Sexo
- Datos terapéuticos
- Esquema de tratamiento; referido a la dosis de inicio (7,5, 10 ó 12,5 mg/semana).
- Presencia de eventos adversos (EA) durante el tratamiento. Los que se agruparon en 3 categorías:
 - 1) Alteraciones en los exámenes clínicos (citopenia, bilirrubinemia, transaminasas y fosfatasas alcalinas fuera del rango de normalidad).
 - 2) Gastrointestinales (diarrea, vómito, pérdida de apetito, náuseas, ardor epigástrico).
 - 3) Otros (problemas mucocutáneos, alopecia, taquicardia y fatiga).
- Respuesta al tratamiento
- Necesidad de modificación del tratamiento. Se identificaron pacientes a quienes se les amplió el tiempo de las dosis y otros que pasaron a la administración por vía subcutánea.

Los estudios estadísticos se realizaron con el programa SPSS versión 23.0. Se empleó la estadística descriptiva para determinar frecuencias absolutas y relativas. Los estadígrafos utilizados fueron la prueba Chi Cuadrado de Pearson, el test Exacto de Fisher y un análisis de riesgo relativo (RR) para determinar si existe relación entre el esquema de tratamiento aplicado (T-1, T-2, ó T-3) y la manifestación de efectos adversos y entre la modificación del tratamiento y la respuesta a este. Este último estudio permite establecer la utilidad o eficacia del tratamiento. Todo el análisis estadístico se realizó considerando una probabilidad de 95 % para la significancia estadística de los resultados.

La presente investigación fue aprobada por el Comité de Ética; se respetaron los lineamientos de la Declaración de Helsinki.

RESULTADOS

De la muestra, 70 % de los pacientes son mujeres (n = 119). La edad promedio fue de 42,7 años. Respecto a la parte terapéutica, la proporción de pacientes por tipo de tratamiento es muy similar; aplicando 32,94 % una dosis inicial de 7,5 mg/semana, 34,71 % se les administró como dosis inicial 10 mg/semana y 32,35 % restante inició el tratamiento con 12,5 mg/semana. Casi la totalidad de los tratados, 98,82 %, presentaron efectos adversos descritos para el MTX, con mayor presencia de los gastrointestinales en 45,88 % de los pacientes y en 46,15 % de los que manifestaron algún efecto adverso.

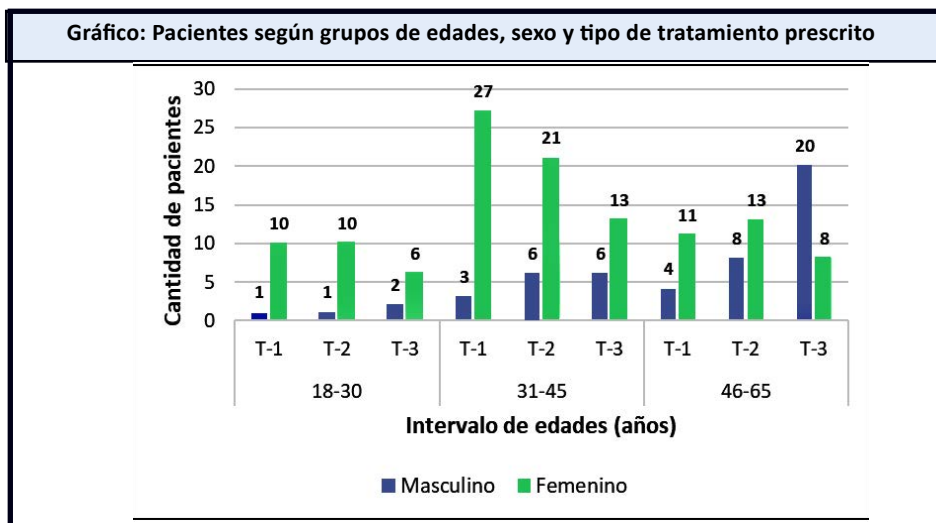
Por otra parte, las alteraciones de los exámenes clínicos fue el efecto adverso menos recurrente manifestado por los tratados (23,53 %). Sin tener en cuenta la dosis inicial, 150 pacientes (88,24 %), tuvo una respuesta positiva al tratamiento. Con independencia a la respuesta a este, fue modificado en 41 pacientes (24,12 %), con el propósito de reducir los efectos adversos del MTX, sin llegar a suspenderlo en ningún paciente.

Variables de estudio		No.	%
Sexo	Masculino	51	30,00
	Femenino	119	70,00
Edad	18-30	30	17,65
	31-45	76	44,71
	46-65	64	37,65
Tratamiento	T-1: Dosis inicial 7,5 mg/sem	56	32,94
	T-2: Dosis inicial 10 mg/sem	59	34,71
	T-3: Dosis inicial 12,5 mg/sem	55	32,35
Efectos adversos	Alteraciones exámenes clínicos	40	23,53
	Gastrointestinales	78	45,88
	Otros	51	30,00
	Sub-Total	168	98,82
	Ninguno	2	1,18
Respuesta	Positiva	150	88,24
	Negativa	20	11,76
Modificación del tratamiento	Si	41	24,12
	No	129	75,88

Al relacionar los tipos de tratamientos con los grupos de edades, se evidencia, como se muestra en el Gráfico, que existe una tendencia proporcional entre los tratamientos con dosis más altas y la edad del paciente.

En ese sentido, en el grupo de pacientes de mayor edad (46 a 65 años) predominaron los tratamientos T3, (dosis inicial 12,5 mg/semana) prescritos a 28 pacientes, mientras que los tratamientos con dosis más baja, T1 (dosis inicial 7,5 mg/semana) predominaron en los pacientes de los grupos de menor edad, se prescribieron en 30 pacientes del grupo de edades entre 31 a 45 años y en 11 pacientes del grupo de edades de entre 18 a 30 años.

En cuanto al sexo, hubo un predominio femenino en todos los grupos de edades y los tipos de tratamiento prescrito, excepto en el grupo de edades de 46 a 65 años que recibió el tratamiento T3, en el que hubo 20 pacientes del sexo masculino y solo 8 féminas.



El test Exacto de Fisher dio como resultado que no existe relación estadísticamente significativa entre la aparición de efectos adversos y la edad ($p= 0,563$), mientras que mediante la prueba Chi Cuadrado de Pearson, se obtuvo que tampoco hay relación estadística entre el género y los efectos adversos documentados en los pacientes ($p= 0,112$).

Al relacionar las variables tipos de tratamiento con efectos adversos, se encontró (Tabla 2) que no existe asociación estadísticamente significativa entre ellas ($p > 0,05$) a pesar de que en el tipo de tratamiento en el que se prescribió la dosis más baja de MTX (T-1) fue donde único hubo pacientes que no presentaron eventos adversos ($n = 2$). En los diferentes tipos de tratamientos, el comportamiento de los eventos adverso fue parecido, con predominio en cada uno de las manifestaciones gastrointestinales.

Para los tratamientos T-2 y T-3, la asociación fue estadísticamente significativa entre los efectos adversos gastrointestinales y el tipo de tratamiento, con un p-Valor igual a 0,034 y 0,041, respectivamente. En ambos tipos de tratamiento las manifestaciones gastrointestinales que se presentaron fueron: pérdida de apetito, náuseas, ardor epigástrico, diarrea, vómito, náuseas y un caso de sangrado gastrointestinal.

Tabla 2. Pacientes según tipo de tratamiento y efectos adversos

Tipo de tratamiento		CON efectos adversos			SIN Efectos adversos	Total
		Alteraciones en exámenes clínicos	Gastrointestinales	Otros		
T-1	No.	7	24	23	2	56
	%	12,50	42,86	41,07	3,57	100
T-2	No.	14	29	16	0	59
	%	23,73	49,15	27,12	0,00	100
T-3	No.	18	25	12	0	55
	%	32,73	45,56	21,82	0,00	100
Total	No.	39	78	51	2	170
	%	22,94	45,88	30,00	1,18	100

Se efectuó un análisis de riesgo relativo (RR) para determinar si el manifestar efectos adversos durante el tratamiento, tiene influencia en la respuesta que se realiza al mismo. Para ello, se diseñó una tabla cruzada de 2 x 2 (Tabla 3). Como resultado se obtuvo que la razón de riesgo (RR) es de 0,888 en un intervalo de confianza entre 0,841 y 0,937. Como $RR < 1$, entonces la variable "Efecto Adverso" es un factor protector por lo que no representa un riesgo para la respuesta al tratamiento del paciente.

Tabla 3. Relación entre los efectos adversos y la respuesta al tratamiento

Efectos adversos (EA)	Respuesta al tratamiento		
	Positiva	Negativa	Total
Con efecto adverso	149	19	168
Sin efecto adverso	1	1	2
Total	150	20	170

Se evaluó, si la modificación al tratamiento para disminuir los efectos adversos en el paciente constituye un factor de riesgo en la respuesta contra la enfermedad (Tabla 4).

La prueba de Chi Cuadrado indica que existe una diferencia significativa en la respuesta al tratamiento si este se modifica ($p= 0,0234$). Analizando el estadígrafo Odds Ratio (OR), el intervalo de confianza para la probabilidad de 95 % se encontró entre 7,284 y 99,190, por lo que la relación entre las variables es estadísticamente significativa, lo que lo confirma su valor de 26 880 con un error estándar de 0,666.

Tabla 4. Relación entre la modificación del tratamiento vs respuesta al nuevo tratamiento

Modificación del Tratamiento	Respuesta al tratamiento					
	Positiva		Negativa		Total	
	No.	%	No.	%		
No	125	83,33	4	20,00	129	75,88
Sí	25	16,67	16	80,00	41	24,12
Total	150	100	20	100	170	100

DISCUSIÓN

El metotrexato ha sido un pilar en el tratamiento de la AR durante décadas. Sin embargo, las opiniones sobre su utilidad pueden dividirse entre quienes lo apoyan y quienes tienen reservas, dependiendo de varios factores que van desde la eficacia clínica hasta los efectos secundarios y consideraciones de costo. A pesar de estas divisiones, su papel en el manejo de la AR sigue siendo fundamental debido a su capacidad para controlar la progresión de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Diversos estudios han demostrado que la eficacia terapéutica del metotrexato se potencia cuando se combina con un agente biológico, en comparación con su uso en monoterapia en pacientes con artritis reumatoide en etapas tempranas.^(24,25)

El fundamento esencial de la terapia combinada radica en la integración de medicamentos con diferentes mecanismos de acción, lo que mejora la eficacia y mantiene un perfil de toxicidad favorable. Actualmente, los fármacos biológicos se reservan para su prescripción solo después de que, al menos, un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad sintético convencional (csDMARD) ha fracasado y cuando están presentes factores que indican un mal pronóstico.^(26,27,28,29)

De los participantes, 70 % son mujeres, lo que confirma la información bibliográfica^(29,30) que indica una mayor prevalencia de la enfermedad en el sexo femenino.

Un estudio realizado en Ecuador supera el nuestro al informar que, de 210 pacientes participantes, 90,5 % son mujeres,⁽³⁰⁾ mientras que otro estudio muestra una cifra ligeramente inferior, con 66,5 %.⁽⁸⁾ Este último estudio hace referencia a que, en la artritis reumatoide, se ha observado que los pacientes que realizan actividad física recurrente son menos propensos a presentar esta patología. La población de estudio seleccionada en este caso consiste en militares, quienes, debido a su ocupación, se someten a pruebas físicas constantes, lo que debería resultar en una menor incidencia de la enfermedad, tanto en mujeres como en hombres.

En un estudio realizado en la India, se informa que 85,5% de los pacientes con artritis reumatoide son mujeres.⁽¹⁶⁾ Algunos autores, basándose en la literatura actual, sugieren que el efecto protector de los anticonceptivos orales contra la artritis reumatoide es una de las razones del incremento de la enfermedad en las mujeres en los últimos años.^(31,32,33) Los anticonceptivos orales actuales contienen dosis mucho más bajas de estrógenos sintéticos en comparación con los que se comercializaban en décadas anteriores, lo que resulta en una menor protección contra la AR.⁽³²⁾ Esta evidencia podría explicar por qué hay una mayor afectación de la enfermedad en las mujeres en la actualidad.

En cuanto a la edad promedio de los pacientes con AR, nuestro estudio constató que es de 42,7 años. Sin embargo, estudios realizados por autores ecuatorianos muestran cifras diferentes. Por ejemplo, Erazo reporta una edad media de 54,4 años,⁽³⁰⁾ mientras que los trabajos de Álvarez Solórzano y Flores Ledesma indican una edad media superior a los 60 años.⁽⁸⁾ Similarmente, el estudio de Kabara y colaboradores⁽¹⁶⁾ reporta una edad media de los pacientes que es cinco años mayor que la de nuestro estudio, al igual que otras investigaciones que también indican una mayor edad promedio en los pacientes.^(1,2,29) En contraste, el estudio de Mittal y colaboradores reporta una edad media de 41,72 años,⁽³⁴⁾ que es cercana a la encontrada en nuestro estudio.

La generalidad de la bibliografía consultada sugiere que la artritis reumatoide (AR) se diagnostica con mayor frecuencia en personas en la sexta década de vida.⁽²⁾ En nuestro estudio, 44,7 % de los pacientes pertenecen al grupo de edad de 31 a 45 años, y 37,6 % al de 46 a 60 años, sin incluir pacientes mayores de 60 años. Al comparar estos resultados con una investigación realizada en España, encontramos que, en un grupo de 625 pacientes con AR, la edad media es de 55,1 años, y 70,6 % son mujeres.⁽³⁵⁾ Aunque la edad promedio en nuestro estudio es inferior a la reportada en España y en la mayoría de los estudios analizados, la representación del sexo femenino es similar.

Los resultados en nuestro estudio, con una edad promedio de 42,7 años en pacientes diagnosticados con artritis reumatoide, se desvían de los reportados en la mayoría de la literatura revisada, donde se observa una mayor edad media, como en los estudios de Erazo (54,4 años), Álvarez Solórzano y Flores Ledesma (superior a 60 años). Estas diferencias podrían atribuirse a variaciones geográficas, poblacionales o a los criterios de inclusión utilizados. En nuestro caso, la exclusión de pacientes mayores de 65 años y la inclusión de un alto porcentaje de pacientes entre 31 y 45 años (44,7 %) explican en parte la menor edad promedio. A pesar de estas diferencias, nuestro resultado es consistente con estudios como el de Mittal et al., que reporta una edad similar (41,72 años).

Algunos autores destacan que la elección del tratamiento para la AR puede depender tanto de las preferencias del paciente como de las recomendaciones del médico.⁽³⁶⁾ Sin embargo, se estima que solo 30 % de los pacientes con AR logran una baja actividad de la enfermedad con metotrexato en monoterapia a una dosis de 20 mg/semana, mientras que el resto requiere medicamentos adicionales para mejorar.^(37,38)

En relación con el tratamiento, 100 % de los pacientes de nuestro estudio comenzaron con MTX. Las dosis iniciales se estratificaron en tres grupos, y cada uno incluyó aproximadamente un tercio del total de los pacientes: T-1 con 7,5 mg/semana, T-2 con 10 mg/semana y T-3 con 12,5 mg/semana, según los respectivos cuadros clínicos. La mayor proporción de pacientes que recibieron el tratamiento T-1, con una dosis inicial de 7,5 mg/semana, se encontraba en el grupo etario de 31 a 45 años. En contraste, la menor cantidad de pacientes con el tratamiento T-3, que incluía una dosis inicial de 12,5 mg/semana, correspondía a los pacientes de 18 a 30 años.

Un estudio realizado en Ecuador reporta que, de todos los pacientes en tratamiento, 47,6 % utilizaba monoterapia con metotrexato, 32,4 % administraba corticoides, 19,0 % usaba doble terapia con corticoides y metotrexato, y solo 1,0 % empleaba terapia biológica.⁽³¹⁾ Este dato se compara con un estudio español previo, que muestra que la dosis media inicial de MTX fue de 11 mg semanales, y en 58 % de los casos, la dosis se incrementó.⁽³⁶⁾ El tiempo promedio para alcanzar la dosis plena de MTX (20 mg semanales) fue de 6,67 meses. Además, el tiempo hasta la combinación de MTX con otro fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FAME) sintético o biológico fue de 3 meses. En ese estudio, 67,4 % de los pacientes recibieron MTX por vía oral y 18,6 % por vía subcutánea, cambiando la vía de administración en 12,0 % de los casos tras una media de 6 meses.

Además de sus efectos inmunosupresores, el metotrexato también exhibe propiedades antiinflamatorias que pueden aliviar el dolor y mejorar la movilidad articular en los pacientes afectados. Esta doble acción lo convierte en una opción terapéutica valiosa para controlar los síntomas y prevenir el daño articular irreversible asociado con la artritis reumatoide.⁽³⁸⁾

Las toxicidades más comunes atribuidas al metotrexato son gastrointestinales (por ejemplo, estomatitis) y del sistema nervioso central (dolor de cabeza, fatiga, malestar, etcétera). La cirrosis hepática inducida por metotrexato es menos común en la artritis reumatoide de lo que se pensaba anteriormente, aunque su aparición en la psoriasis es probablemente mayor que en la artritis reumatoide. Se produce toxicidad hematológica, renal y pulmonar, pero es rara, mientras que la teratogenicidad está bien documentada.

Actualmente, se está observando un aumento en la notificación de pseudolinfomas como un nuevo evento adverso. Un estudio realizado en España documenta el caso de una mujer de 62 años con artritis reumatoide en tratamiento con metotrexato que desarrolló un linfoma de células B.⁽³⁹⁾ Los autores de este trabajo sugieren que cuando aparezcan adenopatías o masas extraganglionares en pacientes con artritis reumatoide bajo tratamiento con metotrexato, se debe considerar la posibilidad de un linfoma. La retirada del fármaco debe ser considerada como el primer paso terapéutico en el manejo de la enfermedad. Actualmente, se aconseja un período de observación de 2-3 meses tras la suspensión del metotrexato para determinar si se produce una remisión espontánea antes de considerar el inicio de la quimioterapia.

Los estudios han revelado que la prevalencia de efectos secundarios relacionados con la toxicidad del metotrexato varía entre 10 % y 40 %.⁽⁴⁰⁾ Sin embargo, en nuestro estudio, los efectos secundarios informados por los pacientes después del tratamiento con metotrexato fueron mucho más frecuentes, con 99,4 %, manifestando efectos adversos asociados al medicamento. La reacción adversa más común de este fármaco, que afectó a casi la mitad de los pacientes, fue la gastrointestinal. Otros efectos adversos, como náuseas, alopecia, cefalea, taquicardia, etcétera, fueron agrupados bajo la categoría "otros", afectando aproximadamente a una cuarta parte de los pacientes, seguidos por alteraciones en los análisis clínicos.

En el grupo de pacientes que recibió una dosis inicial de 10 mg/semana (T-2) en el tratamiento, se observó que las afecciones gastrointestinales predominaron como efectos adversos, al igual que en el grupo T-1. Estas afecciones afectaron a casi 50 % de los pacientes que reportaron efectos adversos en esta categoría, representando 49,2 % del total. Por otro lado, los pacientes que comenzaron con una dosis inicial de 12,5 mg/semana (T-3) fueron del grupo que mostró la mayor cantidad de alteraciones como efectos adversos en los exámenes clínicos, aunque los síntomas gastrointestinales estuvieron presentes en 45,5 %.

La asociación entre los tratamientos T-2 y T-3 y los efectos adversos gastrointestinales en los pacientes de este estudio puede atribuirse a la acumulación prolongada de metotrexato en las células de la mucosa intestinal, lo que genera sensibilidad en el epitelio y, por consiguiente, síntomas gastrointestinales como náuseas, ardor epigástrico y vómitos. Esta explicación concuerda con la literatura que sugiere que los efectos gastrointestinales son comunes en pacientes tratados con metotrexato, particularmente a dosis más altas.

Se ha informado en la literatura una incidencia de 30 % de efectos secundarios gastrointestinales debido al tratamiento con metotrexato. Se postula que la acumulación de metotrexato en las células de la mucosa intestinal durante un período prolongado provoca una sensibilidad del epitelio que resulta en síntomas gastrointestinales.⁽⁴⁰⁾ Coincidiendo con lo publicado sobre los efectos adversos del metotrexato, la mayoría de los síntomas reportados en este estudio estaba relacionada con el sistema gastrointestinal, incluyendo náuseas, anorexia, ardor epigástrico y vómitos. La fatiga fue el siguiente efecto secundario común después de los efectos gastrointestinales.

Sin embargo, la aparición de estos efectos adversos no representa un riesgo significativo para la respuesta al tratamiento porque, aunque son molestos para los pacientes, no comprometen la eficacia terapéutica del metotrexato en el manejo de la artritis reumatoide. El control y monitoreo adecuados de los efectos adversos permiten continuar el tratamiento sin afectar su capacidad para controlar la progresión de la enfermedad.

Otro aspecto evaluado en este estudio fue la necesidad de ajustar el tratamiento. Se identificaron pacientes a los que se les prolongó el intervalo entre dosis y otros que cambiaron a la administración por vía subcutánea. Investigaciones recientes sugieren que el metotrexato en forma de inyección subcutánea puede disminuir los efectos gastrointestinales, lo que posiblemente permita superar la intolerancia oral y mejorar la tolerabilidad al fármaco.⁽⁴⁰⁾

Aunque existe cierta disparidad en los datos, se ha evidenciado una mejora en el perfil de eficacia y/o seguridad del metotrexato subcutáneo. En los Estados Unidos, el metotrexato subcutáneo ya se ha establecido como tratamiento de segunda línea, mientras que en los países europeos esta formulación incluso se recomienda como tratamiento de primera línea. Con la reciente aprobación del metotrexato subcutáneo en Japón, ahora hay otra opción de tratamiento beneficiosa disponible para los pacientes japoneses con artritis reumatoide.⁽²⁸⁾

La superioridad del metotrexato subcutáneo sobre la administración oral de metotrexato ha sido destacada por diversos estudios clínicos, que han demostrado ventajas significativas en la biodisponibilidad del fármaco y beneficios clínicos sustanciales al cambiar de la administración oral a la subcutánea en casos de intolerancia o ineficacia. En estas circunstancias, el metotrexato ha sido como una opción terapéutica adecuada en cuanto a la dosificación y la vía de administración óptimas del fármaco.⁽³⁶⁾ El uso de metotrexato subcutáneo para optimizar la dosificación puede aumentar la probabilidad de que más pacientes respondan adecuadamente al tratamiento y, por tanto, retrasar la necesidad de recurrir a terapias biológicas, lo cual puede ser importante debido a los problemas de coste y seguridad asociados con el uso de productos biológicos. La autoinyección de metotrexato puede ser una opción de tratamiento valiosa que los médicos deben considerar y puede ser vista como una herramienta importante para facilitar una administración segura del fármaco.

A pesar de los efectos secundarios experimentados por los pacientes incluidos en nuestro estudio, 88,8 % del total de la muestra mostró una respuesta positiva al tratamiento. No se registraron pacientes a los que se les suspendiera el tratamiento con metotrexato en nuestra muestra.

Nuestro estudio demostró estadísticamente que no existe una relación entre el tipo de tratamiento y la aparición de efectos adversos. Un hallazgo notable es que, al investigar la relación entre los efectos adversos y la respuesta positiva al tratamiento, se encontró que la variable "Efecto Adverso" actuaba como factor protector; es decir, la presencia de efectos adversos durante la terapia no representaba un riesgo para la respuesta al tratamiento del paciente. Además, se constató que los pacientes a quienes se les modificó el tratamiento tenían 26,88 veces más probabilidades de presentar una respuesta positiva al tratamiento.

En este trabajo, se examinaron diversos síntomas reportados por los pacientes, según las distintas vías de administración, la dosificación de metotrexato (subóptima versus óptima) y diversas combinaciones de medicamentos, con el fin de obtener una comprensión detallada de la relación causal entre estos factores. No obstante, la naturaleza transversal del estudio constituye una de sus principales limitaciones. Aunque se evaluaron los efectos secundarios y sus asociaciones con el tamaño de muestra disponible, sería posible obtener resultados más sólidos con una muestra más amplia y un diseño de estudio prospectivo. Por consiguiente, se justifica la realización de ensayos controlados adicionales de tipo prospectivo, que incluyan investigaciones de laboratorio más detalladas y un seguimiento regular de los síntomas reportados por los pacientes, para validar los hallazgos obtenidos en este estudio transversal. Además de las características demográficas y los antecedentes antes del tratamiento, el polimorfismo genético se ha señalado como un posible factor predictivo de la toxicidad del metotrexato. Por ende, resulta justificado llevar a cabo más investigaciones en este ámbito para profundizar en nuestra comprensión de este aspecto.

Nuestro estudio busca proporcionar un conocimiento más profundo de cómo el metotrexato contribuye a la carga de efectos secundarios en pacientes con artritis reumatoide y cómo estas experiencias pueden variar en función de otros medicamentos administrados simultáneamente. Analizar en detalle los efectos adversos experimentados permitirá identificar estrategias más efectivas para minimizar los riesgos y maximizar los beneficios del tratamiento combinado en pacientes con esta enfermedad. La información obtenida contribuirá a mejorar las prácticas clínicas y a desarrollar recomendaciones personalizadas para la gestión de la artritis reumatoide, optimizar así la calidad de vida de los pacientes.

CONCLUSIONES

En nuestro estudio, se ha demostrado que el metotrexato es un tratamiento eficaz para la artritis reumatoide, independientemente de la dosis inicial administrada; no obstante, se observa una alta incidencia de efectos adversos: son los efectos gastrointestinales los más frecuentes. La asociación entre los tratamientos T-2 y T-3 y los efectos adversos gastrointestinales resultó estadísticamente significativa, con manifestaciones como náuseas, pérdida de apetito y ardor epigástrico.

Sin embargo, los efectos adversos no representan un riesgo para la efectividad del tratamiento, comprobándose que la aparición de estos efectos actúa como un factor protector y no compromete la respuesta clínica al metotrexato.

Finalmente, se concluye que la modificación del tratamiento, destinada a reducir los efectos adversos, mejora el confort del paciente sin afectar la eficacia del tratamiento. Estos hallazgos apoyan la utilidad del metotrexato en el manejo de la artritis reumatoide, siempre que se realice un seguimiento adecuado de los efectos secundarios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hu H, Luan L, Yang K, Li SC. Burden of rheumatoid arthritis from a societal perspective: A prevalence-based study on cost of this illness for patients in China. *Int J Rheum Dis* [Internet]. 2018 [Citado 2/01/2024];21(8):1572-80. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1756-185X.13028>
2. Lin YJ, Anzaghe M, Schülke S. Update on the pathomechanism, diagnosis, and treatment options for rheumatoid arthritis. *Cells* [Internet]. 2020 [Citado 02/01/2024]; 9(4). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cells9040880>

3. Zheng H, Liu Y, Deng Y. Recent advances of NFATc1 in rheumatoid arthritis-related bone destruction: mechanisms and potential therapeutic targets. *Mol Med [Internet]*. 2024 [Citado 02/01/2024];30: 20. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s10020-024-00788-w>
4. Finckh A, Gilbert B, Hodkinson B. Global epidemiology of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(10): 591-602.
5. Secco A, Alfie V, Espinola N, Bardach A. Epidemiología, uso de recursos y costos de la artritis reumatoidea en Argentina. *Rev Peru Med Exp Salud Publica [Internet]*. 2020 [Citado 02/01/2024];37(3):532-40. Disponible en: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.373.4766>
6. Li R, Yuan X, Ou Y. Global burden of rheumatoid arthritis among adolescents and young adults aged 10–24 years: A trend analysis study from 1990 to 2019. *Plos one [Internet]*. 2024 [Citado 02/01/2024];19(4):e0302140. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0302140>
7. Porst M, von der Lippe E, Leddin J, Anton A, Wengler A, Breitzkreuz J, et al. The Burden of Disease in Germany at the National and Regional Level: Results in Terms of Disability-adjusted Life Years (DALY) from the BURDEN 2020 Study. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2022; 119(46): 785.
8. Álvarez D, Flores JJ. Prevalencia de Artritis Reumatoide en pacientes atendidos en el Hospital general Naval de Guayaquil pertenecientes a la Armada del Ecuador en el período del 2017–2019 [Tesis Doctorado]. Guayaquil: Universidad Católica de Santiago de Guayaquil; 2020 [Citado 02/01/2024]. Disponible en: <http://repositorio.ucsg.edu.ec/handle/3317/15361>
9. Cruz Castillo Y, Montero N, Salazar-Ponce R, Villacís Tamayo R. Calidad de vida en pacientes ecuatorianos con artritis reumatoide: un estudio transversal. *Reumatología Clínica [Internet]*. 2019 [Citado 02/01/2024];15(5):296-300. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2017.08.012>
10. Reyes Baque JM, Merchán Ponce HM, Fernández Aguilar ME. Inflamación articular por artritis reumatoide en una población ecuatoriana de adultos mayores. *RECIAMUC [Internet]*. 2019 [Citado 02/01/2024];2(1):714-2. Disponible en: <https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/51>
11. Yao Y. Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis: an Introduction to Physicians. *Highlights in Science, Engineering and Technology [Internet]*. 2023 [Citado 02/01/2024]; 74:31-38. Disponible en: <https://doi.org/10.54097/31bt9a48>
12. Zhang M, Li M, Hu H, Li X, Tian M. Global, regional, and national burdens of rheumatoid arthritis in young adults from 1990 to 2019. *Archives of Medical Science [Internet]*. 2024 [Citado 02/01/2024];20(4). Disponible en: <https://www.archivesofmedicalscience.com/Global-regional-and-national-burdens-of-rheumatoid-arthritis-in-young-adults-from,183955,0,2.html>
13. Radu AF, Bungau SG. Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells*. 2021;10(11):2857.
14. Wu CY. From Rheumatoid Factor to Anti-Citrullinated Protein Antibodies and Anti-Carbamylated Protein Antibodies for Diagnosis and Prognosis Prediction in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(2):686
15. Friedman B, Cronstein B. Methotrexate mechanism in treatment of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine [Internet]*. 2019 [Citado 02/01/2024];86(3):301-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.07.004>
16. Kabara AL, Patil PS, Mohan PB. Safety Profile of Methotrexate in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Adv Med Med Res [Internet]*. 2023 [Citado 02/01/2024]; 35(15):79-87. Disponible en: <https://journaljamr.com/index.php/JAMMR/article/view/5080>
17. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: A review. *JAMA [Internet]*. 2018 [Citado 02/01/2024];320(13):1360-72. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.13103>
18. Steiner G, Verschuere P, Van Hoovels L, Studenic P, Bossuyt X. Classification of rheumatoid arthritis: is it time to revise the criteria?. *RMD open [Internet]*. 2024 [Citado 02/01/2024];10(2):e003851. Disponible en: <https://rmdopen.bmj.com/content/10/2/e003851.abstract>
19. Fraenkel L. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(7):1108-23.
20. Bramley D. What dose of folic acid to use with methotrexate in rheumatoid arthritis?. *Drug and Therapeutics Bulletin*. 2021; 59(7): 103-6.
21. Cronstein BN, Aune TM. Methotrexate and its mechanisms of action in inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16:145-54.
22. García González CM, Baker J. Treatment of early rheumatoid arthritis: methotrexate and beyond. *Current Opinion in Pharmacology*. 2022; 64: 102227.
23. Hirshberg B, Muszkat M, Schlesinger O, Rubinow A. Safety of low dose methotrexate in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Postgrad Med J*. 2000;76(902):787-9.
24. Mehta N, Schneider LK, McCardell E. Rheumatoid arthritis: selecting monotherapy versus combination therapy. *Journal of Clinical Rheumatology [Internet]*. 2017 [Citado 02/01/2024];23. Disponible en: https://journals.lww.com/jclinrheum/abstract/9000/rheumatoid_arthritis_selecting_monotherapy_versus.99516.aspx
25. Hsieh TS, Tsai TF. Combination of methotrexate with oral disease-modifying antirheumatic drugs in psoriatic arthritis: a systematic review. *Immunotherapy [Internet]*. 2024 [Citado 02/01/2024];16(2):115-30. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.2217/imt-2023-0139>

26. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):685-99.
27. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2023 [Citado 02/01/2024]; 82(1):3-18. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/82/1/3.abstract>
28. Almutairi K, Nossent J, Preen D, Keen H, Inderjeeth C. The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic review. *Rheumatol Int* [Internet]. 2021 [Citado 02/01/2024];41(5):863-77. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04731-0>
29. Mestanza C. Polimorfismos en la región promotora del gen de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α) en pacientes ecuatorianos diagnosticados con Artritis Reumatoide [Tesis de posgrado]. Quito: Universidad Central de Ecuador; 2013.
30. Erazo PD. Perfil epidemiológico de la artritis reumatoidea en el Hospital General Ambato del IESS [Tesis Especialidad]. Ambato: Universidad Regional Autónoma de Los Andes – UNIANDÉS; 2018.
31. Bhatia SS, Majka DS, Kittelson JM. Rheumatoid factor seropositivity is inversely associated with oral contraceptive use in women without rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(2):267-9.
32. Jiang LQ, Zhang RD, Musonye HA, Zhao HY, He YS, Zhao CN, et al. Hormonal and reproductive factors in relation to the risk of rheumatoid arthritis in women: a prospective cohort study with 223 526 participants. *RMD open*. 2024;10(1): e003338.
33. Brennan P, Bankhead C, Silman A. Oral contraceptives and rheumatoid arthritis: results from a primary care-based incident case-control study. *Semin Arthritis Rheum*. 1997;26: 817-23.
34. Mittal N, Mittal R, Sharma A. Treatment failure with disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis patients. *Singapore Med J*. 2012;53(8):532-6.
35. Tornero Molina J. Methotrexate en pacientes con artritis reumatoide en España: subanálisis del proyecto AR Excellence. *Reumatol Clin* [Internet]. 2019 [Citado 2/01/2024];15(6):338-42. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2017.11.007>
36. Sun J, Dai S, Zhang L. Investigating the safety and compliance of using csDMARDs in rheumatoid arthritis treatment through face-to-face interviews: A cross-sectional study in China. *Clin Rheumatol*. 2021;40(5):1789-98.
37. Costello R, David T, Jani M. Impact of adverse events associated with medications in the treatment and prevention of rheumatoid arthritis. *Clinical therapeutics* [Internet]. 2019 [Citado 02/01/2024];41(7):1376-96. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149291819301973>
38. Rubio Romero E, Díaz Torné C, Moreno Martínez MJ, De Luz J. Methotrexate treatment strategies for rheumatoid arthritis: a scoping review on doses and administration routes. *BMC rheumatology* [Internet]. 2024 [Citado 02/01/2024];8(1):11. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1186/s41927-024-00381-y>
39. Aguilar A, Sierra L, Uz A. Linfoma en artritis reumatoide tratada con metotrexato. *Rev Clin Med Fam*. 2016;9(2):123-6.
40. Molteni E, Adinolfi A, Bondi V, Delvino P, Sakellariou G, Trentanni C, et al. Novel insights into the management of rheumatoid arthritis: one year in review 2024. *Clinical and Experimental Rheumatology* [Internet]. 2024 [Citado 02/01/2024];42(5):947-60. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38743447/>

Financiación

Los autores declaran que no existió ninguna fuente de financiamiento externo para el desarrollo de esta investigación.

Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses entre los autores ni en relación con la investigación.

Contribución de autoría

Enrique Rodríguez Reyes. Conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, metodología, escritura – borrador original, escritura – revisión y edición.

Carlos Troya Altamirano. Curación de datos, administración de proyecto, investigación, recursos, validación.

Ambos autores participamos en la discusión de los resultados y hemos leído, revisado y aprobado el texto final.