



Uso de metotrexato en el asma esteroideo-resistente

José Montes Montes,* Martha Valencia Zavala,* Manuel Sánchez Olivas*

RESUMEN

Existen pacientes con asma bronquial resistentes a la terapia habitual denominados esteroideo-resistentes. En el tratamiento de estos enfermos se han usado fármacos alternativos para mejorar su calidad de vida y supervivencia, así como para disminuir los efectos adversos de los corticoides. Realizamos un estudio prospectivo, longitudinal y observacional en 10 pacientes con asma esteroideo-resistente en el Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital General de México. A estos sujetos les fueron administrados 7.5 mg de metotrexato semanales durante 40 semanas. Los pacientes lograron, en promedio, una elevación del volumen espiratorio forzado (FEV1) del 15.2%, un aumento de la capacidad vital de 7.2% y una disminución del volumen residual de 81.7%; también presentaron una elevación de la capacidad pulmonar total de 28.2% y un mínimo de efectos adversos. De esta manera se abre una línea de investigación, para el uso de fármacos alternativos en el asma bronquial esteroideo-resistente.

Palabras clave: Asma bronquial, metotrexato, alergia, inmunología clínica.

ABSTRACT

There are patients with bronchial asthma resistance to habitual and steroid treatments, so we call them steroid resistant, and we must prescribe another pharmacological treatments, to improve the quality of life of these patients, and to diminish the side effects of the steroids. We made a prospective, longitudinal and observational study, in 10 patients with steroid resistant asthma in the Allergy and Clinical Immunology Service of the General Hospital of Mexico. Every patient received 7.5 mg methotrexate (MTX) each week during a forty weeks period in which we checked the lab effects including spirometry and clinical results. In all patients, we obtained a spirometry characterized by a increased of Forced Expiratory Volume (FEV1) 15.2%, Vital Capacity (VC) 28.2 % and increased Total Lung Capacity (TLC) 28.2% too. A low Residual Volume (RV) 81.7%, and minimum adverse reactions of methotrexate. An investigation field is open to look for the use of alternative medicine in the treatment of steroid resistant asthma.

Key words: Bronchial asthma, methotrexate, allergy, clinical immunology.

INTRODUCCIÓN

El asma bronquial es, por definición, un episodio recurrente de disnea, caracterizado por un aumento significativo en la resistencia bronquial y aumento del volumen residual, con remisión espontánea o posterior a tratamiento. Pueden ocurrir exacerbaciones tras estímulos no específicos.¹ La sintomatología es por lo general de corta duración e inter-

mitente. Se le considera como un padecimiento crónico inflamatorio debido a que, en el substrato fisiológico, están involucradas células como los mastocitos, eosinófilos, linfocitos y macrófagos, lo mismo que sus mediadores.²⁻⁶

Sea cual sea la etiología de este padecimiento, el tratamiento sintomático es el mismo y está constituido por beta agonistas, xantinas, antihistamínicos de primera generación, antihistamínicos de acción dual e inmunoterapia como tratamiento curativo. En caso necesario, fármacos en estudio como el magnesio o la piridoxina; sin embargo, existen pacientes que no responden a dicha terapia por lo

* Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital General de México.

que se ha intentado el uso de medicamentos alternativos, para mejorar la calidad de vida y la supervivencia de esos enfermos.⁶⁻¹² Se consideran pacientes esteroideo-resistentes aquéllos cuyo consumo de cortisona es un mínimo de 20 mg diarios y su volumen espiratorio forzado (FEV1) es de menos de 60% de los valores predichos.^{6,13-16}

Con base en lo anterior, decidimos efectuar el presente estudio en el que se analizaron pacientes con asma esteroideo-resistente del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital General de México.

MATERIAL Y MÉTODOS

Fueron estudiados 10 sujetos con diagnóstico de asma bronquial esteroideo-resistente, cinco mujeres y cinco hombres, con edad media de 48 años de edad (rango de 28-63 años), quienes consumían un promedio de 38.5 mg de prednisona por día.

Se les administraron por vía oral 7.5 mg de metotrexato semanalmente,¹⁴ distribuido en tres tomas en un solo día durante 40 semanas, así como aminofilina (teofilina, vía oral) a razón de 2.5 mg/kg diarios, corroborando que las mujeres que estuvieran en edad reproductiva tuvieran un control estricto de la fertilidad.

Los pacientes fueron controlados con base en los siguientes exámenes de laboratorio y gabinete: biometría hemática, química sanguínea y examen general de orina semanales; pruebas de función hepática mensual; espirometría, inmunoglobulinas totales, complemento, C3 y C4, al inicio y al final del tratamiento. Se realizó también evaluación clínica semanal de los sujetos.

RESULTADOS

Durante la revisión clínica semanal, los pacientes no presentaron datos clínicos de efectos adversos al metotrexato administrado. De manera ocasional, dos pacientes presentaron cuadros de rinitis aguda; pero esto no imputable a la administración del metotrexato, por lo que fue necesario aplicar antihistamínicos de primera generación por períodos de siete días.

Se observó mejoría considerable en la disnea, con disminución de la tos y de las sibilancias, así como menor consumo diario de prednisona (promedio: 13 mg, rango: 0 a 25 mg).

Las pruebas de biometría hemática mostraron valores dentro de límites normales prácticamente en todas las determinaciones semanales, a excep-

ción de la paciente 5 quien presentó leucopenia de 2,450 en la semana 22, el enfermo 3 tuvo leucopenia de 3,500 en la semana 15 y los sujetos 4 y 7 en los que se detectó leucopenia de 3,900 en la semana 32. En estos casos fue necesario suspender la dosis semanal correspondiente de metotrexato, aunque, previo control con biometría hemática, el tratamiento fue reiniciado a la siguiente semana.

Los valores de química sanguínea fueron normales en todos los pacientes durante las 40 semanas. El examen general de orina evidenció presencia de hemoglobina +++ en los pacientes 2, 5, 6, 7 y 9 en las semanas 12, 35, 27, 24 y 8, respectivamente; no presentaron, sin embargo, sintomatología y su siguiente control fue negativo.

En las pruebas de función hepática, la paciente 6 presentó un valor de la transaminasa glutámico pirúvica de 28 mg/dL (normal: 2-19 mg/dL) en la semana 12, por lo que le fue suspendida la dosis semanal correspondiente de metotrexato. Se le practicó un nuevo examen en la siguiente semana; en esta ocasión, las cifras resultaron normales, por lo que se reinició su tratamiento. Las pruebas de función hepática iniciales y finales fueron normales en todos los casos restantes.

Los niveles iniciales y finales del complemento C3 y C4 fueron normales.

El valor de IgA fue de 376 mg/dL en el paciente 2 y el de IgE fue de 337, 425 y 351 mg/dL en los sujetos 5, 7 y 1, respectivamente; estas cifras regresaron a los valores normales al finalizar el protocolo.

Las pruebas funcionales respiratorias evidenciaron mejoría en todos los pacientes. La mejoría promedio del volumen espiratorio forzado 1 (FEV1) fue de 15.2% (rango de 7.5 a 28.2%) y la de la capacidad vital fue de 7.2% (rango de 1.8 a 12.6%). El volumen residual disminuyó hasta un 81.7% (rango de 44.6 a 170%) y la capacidad pulmonar total mejoró en un promedio de 28.2% (rango de 3.4 a 47%).

DISCUSIÓN

Los 10 pacientes con asma bronquial esteroideo resistente fueron protocolizados para el uso de metotrexato. Se observaron escasos efectos adversos del fármaco en cuestión, utilizando dosis bajas semanales de 7.5 mg de metotrexato¹⁷ durante 40 semanas.¹⁸ Durante este tiempo, los sujetos presentaron una mejor ventilación, a juzgar por la determinación del volumen espiratorio forzado 1 (FEV1) que aumentó en un 15.2% en relación con el inicial y, paralelamente, la capacidad vital mostró una

Cuadro I. Anormalidades en la farmacocinética de los glucocorticoides.

| <i>Depuración plasmática acelerada</i> | <i>Enfermedades autoinmunes</i> | <i>Defectos funcionales celulares</i> | <i>Linfocitos T</i> |
|---|--|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> Deficiencia congénita o adquirida de enzimas hepáticas (convertasa 11 cetoesteroides a 11 hidroxisteroides) | <ul style="list-style-type: none"> Anticuerpos antilipocortin | <ul style="list-style-type: none"> Células monoclonales Falla en la inhibición de la degranulación Falla en la disminución de la producción de citocinas Defecto en el número de receptores glucocorticoides intracitoplasmáticos y alteración de su función | <ul style="list-style-type: none"> Falla en la disminución de la producción de citocinas (IL-2 e INF) |

mejoría del 7.2% con elevación consecuente de la capacidad pulmonar total y disminución del volumen residual.

Se detectó mucositis (evidenciada por hemoglobina +++ en el examen general de orina) en un sujeto. También se registró leucopenia en tres pacientes y elevación de la transaminasa glutámico pirúvica en un enfermo; sin embargo, en estos casos, los valores retornaron a las cifras normales con la suspensión de la dosis correspondiente del metotrexato.

Como se mencionó antes, el asma bronquial es un padecimiento crónico inflamatorio, por lo que en su tratamiento se ha incluido el uso de esteroides en aquellos pacientes cuyo padecimiento es de difícil control. Sin embargo, los efectos adversos de estos fármacos son múltiples, siendo los más frecuentes osteoporosis, cataratas, hipertensión, miopatía, intolerancia a la glucosa, suspensión del eje hipotálamico-pituitaria-adrenal, retención de sodio, edema y aumento de la adiposidad, entre otros.^{4,6,19-23}

Desde 1981, se reconoce que hay pacientes con asma esteroideo-resistente. Se ha señalado que esta resistencia se debe a que existen varios sitios con defectos en la vía metabólica de los esteroides, lo cual parece apoyar el que nuestros casos tuvieran mejoría con la administración de metotrexato y resistencia a los corticoides (*Cuadro I*).^{6,13}

El metotrexato es un antimetabolito análogo del ácido fólico cuyos mecanismos de acción son tanto inmunosupresores como antiinflamatorios. Su acción inmunosupresora se debe a la interferencia con la síntesis del ADN debido a la inhibición de la dihidrofolato reductasa, la cual reduce el folato a tetrahidrofolato, causando una disrupción del metabolismo celular, por la inducción de una deficiencia aguda intracelular de la coenzima del folato,

particularmente en la vía de la transmetilación. La síntesis de novo de nucleótidos purínicos y la timidilato ciclase ocasiona también la interrupción subsecuente de la síntesis de ADN y ARN.

Su acción antiinflamatoria se lleva a cabo a través de la inhibición de la quimiotaxis de los leucocitos polimorfonucleares y de una reducción en el número de eosinófilos y basófilos que concurren al sitio de la inflamación con la consecuente alteración de la producción y liberación de IgE e histamina. Bloquea también la activación de los linfocitos T cooperadores, inhibe un paso intermedio dependiente de calcio, evita la transcripción de genes de activación de los linfocitos T y disminuye la producción de linfocinas y eicosanoides (IL1 y LTB 4).^{6,14,15,17,18,24-30}

Las dosis ideales recomendadas oscilan entre 2.7 y 25 mg al día. Se absorbe fácilmente en el tracto gastrointestinal con dosis de 0.1 mg/kg; dosis mayores se absorben de manera incompleta. Es considerado un fármaco trifásico, ya que en la primera fase la droga se encuentra en líquidos corporales; en la segunda se encuentra en la depuración metabólica renal y, por último, en la tercera, alrededor de las 10 horas, se encuentra en el plasma. La distribución del metotrexato en los espacios corporales (como las cavidades pleurales o peritoneales) puede producirse, si éstos están expandidos, y pueden actuar como sitio de almacenamiento y liberación de droga con la consiguiente elevación prolongada de concentraciones plasmáticas y de su toxicidad. Aproximadamente el 75% de la droga se liga a proteínas plasmáticas. Es absorbida en un 40 a 50% cuando se administra en dosis altas, alcanzando una absorción de hasta 90%, cuando las dosis administradas son pequeñas.^{6,21,23,31,32} Sus efectos adversos son principalmente gastrointesti-

nales, depresión de la médula ósea e inhibición de la proliferación celular rápida de la piel.

La administración de metotrexato implica la posibilidad de neurotoxicidad producida por dicho fármaco. El metotrexato libera adenosina e inhibe la síntesis de las purinas. La adenosina es un depresor del sistema nervioso central que compite con los receptores de la aminofilina en este sitio, por lo que se sugiere su uso asociado a 2.5 mg/kg, motivo por el cual, se administró aminofilina a nuestros pacientes.²

En conclusión, los pacientes con asma esteroideo-resistente tienen posibilidad de mejorar su calidad de vida con el uso del metotrexato en dosis bajas; administrado así, existe un mínimo de defectos adversos y disminuye el riesgo de que se presenten complicaciones sistémicas secundarias al uso de esteroides. Finalmente, el uso de este fármaco deja una línea de investigación clínica abierta.

BIBLIOGRAFÍA

1. Middleton Elliot. *Allergy principles and practice*. In: Washington, DC: Mosby, 1998: 1069-1091.
2. Bernini JC, Fort DW, Griener JC, Kane BJ, Chappell WB, Kamen BA. Aminophylline for methotrexate induced neurotoxicity. *Lancet* 1995; 345: 544-547.
3. Sthepen S, Lefrak R Senior. *Allergy theory and practice*. Philadelphia: Keronblat W, 1992: 287-410.
4. MacFadden E, Ilfen A. Asthma. *N Engl J Med* 1992; 327: 1928-1937.
5. Fahy J, Wookim K, Liu J, Boushey H. Prominent neutrophilic inflammation in sputum from subjects with asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 843-852.
6. Rich RR. Pathogenesis of asthma. In: *Clinical immunology principles and practice*. St Louis, Baltimore, Boston: Mosby, 1996: 909-923.
7. Collip P, Sanford G, Weiss N, Soleymani Y, Snyder R. Pyridoxine treatment of childhood bronchial asthma. *Ann Allergy* 1975; 35: 93-97.
8. Morley J, Page C, Mazzoni L, Sanjar S. Effects of ketotifen upon responses to platelet activating factor: A basis of asthma prophylaxis. *Ann Allergy* 1986; 56: 335-340.
9. Sanjiv S, Camara M, Buchmeier A, Morgan S, Nelson H. Double-blind trial of pyridoxine (vitamin B6) in the treatment of steroid-dependent asthma. *Ann Allergy* 1993; 70: 147-152.
10. Martin R. Management of patients with chronic asthma: Controversies and future directions. *Ann Allergy* 1994; 72: 390-392.
11. Kemp J. Approaches to asthma management. *Arch Intern Med* 1993; 153: 805-812.
12. Larsen Gary. Asthma in children. *N Engl J Med* 1992; 326: 1540-1545.
13. Cypcar D, Busses W. Steroid-resistant asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 362-372.
14. Mullarkey M, Blumenstein B, Andrade P, Bailey G, Olason I, Wetzel C. Methotrexate in the treatment of corticosteroid-dependent asthma. *N Engl J Med* 1988; 318: 603-607.
15. Mullarkey M, Webb R, Pardee N. Methotrexate in the treatment of steroid-dependent asthma. *Ann Allergy* 1986; 56: 347-350.
16. Carmichael J, Paterson IC, Diaz P, Crompton GK, Kay AB, Grant IWB. Corticosteroid resistance in chronic asthma. *Br Med J* 1981; 282: 1419-1422.
17. Erzurum S, Leff J, Evans J, Akerson L. Benefit of methotrexate in severe steroid-dependent asthma. *Ann Int Med* 1991; 114:353-360.
18. Trigg C, Davis R. Comparison of methotrexate 30 mg per week with placebo in chronic steroid-dependent asthma: A 12 week double-blind, cross-over study. *Resp Med* 1993; 87: 211-216.
19. Toogood J. High-dose inhaled steroid therapy for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 528-536.
20. Steroids in acute severe asthma (editorial). *Lancet* 1989; 340: 1348-1386.
21. Cott G. Perspectives on methotrexate in the treatment of asthma. *Chest* 1994; 105: 649-650.
22. Wald J, Farr R. Abnormal liver-function tests associated with long-term systemic corticoid use in subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 528-536.
23. Pueringer R, Honninghake G. Inflammation and airway reactivity in asthma. *Am J Med* 1992; 92: 32-38.
24. Calderon E, Coffey R, Lockey R. Methotrexate in bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 274-276.
25. Coffey M, Sanders G, Eschenbacher W. Role of methotrexate in steroid-dependent asthma. *Chest* 1994; 105: 117-121.
26. Stewart E, Diaz J, Lockey R, Seleznick M, Trudeau W, Lendford D. Comparison of oral pulse methotrexate with placebo in the treatment of severe glucocorticosteroid-dependent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 482-489.
27. Geddes D. Methotrexate in asthma. *Clin Exp Allergy* 1991; 21: 541-543.
28. Shiner RJ, Nunn AJ, Chung KF, Geddes MD. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of methotrexate in steroid-dependent asthma. *Lancet* 1990; 336: 137-140.
29. Dyer D, Vaughan R, Weber R. Methotrexate in the treatment of steroid-dependent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 208-212.
30. Guss S, Portnoy J. Methotrexate treatment of severe asthma in children. *Pediatrics* 1992; 89: 635-639.
31. Delclaux B, Whitelaw W, Derenne J. Methotrexate asthma. *Chest* 1993; 103: 1307-1308.
32. Reid D, Segars I. Methotrexate for the treatment of chronic corticosteroid-dependent asthma. *Clin Pharm* 1993; 12: 762-767.

Dirección para correspondencia:

Dr. José Montes Montes
Hospital General de México
Servicio de Alergia e Inmunología Clínica
Dr. Balmis 184
Col. Doctores
06720 México, D.F.
Tel: 52 02 02 89. Fax: 57 61 71 88
E-mail: jmontes@acnet.net