



# Reumatología clínica

www.reumatologiaclinica.org



Metotrexato: novedades sobre un clásico

## Introducción

Jesús Tornero Molina

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara, España  
Departamento de Medicina, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid, España

Desde que el término de artritis reumatoide (AR) fuera introducido por Sir Alfred Garrod en 1851, han sido muchas las opciones terapéuticas aplicadas para el tratamiento de esta dolencia, el de otras artropatías crónicas y el de numerosas enfermedades inflamatorias crónicas no articulares mediadas por mecanismos inmunes, incluyendo la psoriasis cutánea y la enfermedad de Crohn.

Lo que inicialmente fue un simple intento para controlar los síntomas y la inflamación en la AR (p. ej., utilizando los salicilatos y/o los glucocorticoides) fue evolucionando con el tiempo y transformándose en una estrategia, bien definida y fundamentada en la evidencia científica, dirigida a conseguir la remisión clínica y a prevenir el daño orgánico y la progresión de la enfermedad<sup>1</sup>. Ya en la década de los setenta y los ochenta del pasado siglo se produjeron cambios radicales en este sentido; así, la Food and Drug Administration autorizaba en 1988 el uso de metotrexato (MTX) para el tratamiento de la AR, por su eficacia probada para limitar las manifestaciones sintomáticas y su capacidad para alterar la historia natural de la enfermedad. Estos hechos, unidos a una muy buena tolerabilidad y adecuado perfil de seguridad, han hecho del MTX la piedra angular para el tratamiento de la AR y muchas artropatías crónicas. Hoy en día se sabe que en estos procesos, efectivamente, el fármaco se comporta como el prototipo de fármaco modificador de enfermedad, etiqueta que le confiere la capacidad de prevenir los cambios erosivos y destructivos articulares que conducen a la deformidad y la discapacidad<sup>2,3</sup>.

En la década de los noventa del pasado siglo, este enfoque terapéutico se vio mejorado por la incorporación de un sistema escalonado de introducción de agentes terapéuticos<sup>4</sup>, hasta llegar a la filosofía actual de tratamiento por objetivos, con una terapia intensiva desde el inicio y un seguimiento estrecho de la evolución de los procesos, con evaluaciones continuas y ajustes frecuentes de la medicación. Todo ello ha permitido mejorar espectacularmente el curso y pronóstico de estas enfermedades<sup>5</sup>.

Este número monográfico de REUMATOLOGÍA CLÍNICA SUPLEMENTOS pretende actualizar y repasar los conocimientos más relevantes sobre el MTX, con la finalidad de aportar herramientas que permitan mantener la calidad de nuestros actos clínicos. Aspectos como la farmacología y el mecanismo de acción antiinflamatorio del MTX inician el índice de capítulos de este monográfico. En primer lugar se revisan, de forma amplia, las características farmacocinéticas y farmacodinámicas del fármaco. La identificación de polimorfismos genéticos y su

aplicación al análisis individualizado de predictores de respuesta y toxicidad se contemplan a continuación, así como la especial utilidad que supone la disponibilidad de formulaciones de MTX para uso parenteral, al permitir incrementar la biodisponibilidad y la eficacia terapéutica.

La utilidad clínica del MTX está bien establecida en las enfermedades inflamatorias crónicas articulares (AR, artritis psoriásica, artritis idiopática juvenil). Por ello se repasa todo el sustento de evidencia científica que soporta estas indicaciones clínicas. En el caso particular de la AR se abordan también, a través de un documento de consenso, aspectos no siempre resueltos referentes a la dosificación inicial del MTX, los sistemas ideales de ascenso y reducción de dosis y la vía óptima de administración, tanto en la monoterapia en AR establecida como en el uso conjunto con agentes biológicos.

Los grupos farmacológicos útiles en la enfermedad de Crohn incluyen los glucocorticoides, los salicilatos, los inmunomoduladores, los agentes biológicos y el MTX. Aunque usado desde antiguo en este proceso, en los últimos años se han producido nuevos conocimientos sobre la rentabilidad de la utilización del MTX en esta enfermedad, con indicaciones, pautas de administración y manejo cada vez mejor definidos.

El MTX además sigue siendo de gran utilidad en la psoriasis cutánea grave y/o extensa, tanto en monoterapia como asociado a terapias biológicas. Finalmente, y debido a su eficacia en todas estas enfermedades, el uso de MTX se ha extendido en la práctica clínica a otras enfermedades inflamatorias y sistémicas, como algunas vasculitis, el lupus eritematoso sistémico y las miopatías inflamatorias, entre otras. Para concluir se revisarán los datos de evidencia disponibles sobre su utilización en estas últimas patologías.

Esperamos que el lector apruebe y aproveche los conocimientos incorporados a este número monográfico de REUMATOLOGÍA CLÍNICA SUPLEMENTOS. Queremos, finalmente, agradecer a Laboratorios Gebro la inestimable ayuda recibida para su publicación.

### Conflicto de intereses

J. Tornero Molina ha recibido fondos para investigación y formación de Abbvie, Amgen, Gebro Pharma, Novartis, UCB, Pfizer y Roche.

### Bibliografía

- 1 Scher JU. Monotherapy in rheumatoid arthritis. *Bull Hosp Jt Dis.* 2013;71:204-7.
- 2 Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Burmester GR, Bijlsma JWJ, et al. Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis

- factor (alpha) (TNF(alpha)) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), for the treatment of rheumatic diseases, 2005. *Ann Rheum Dis.* 2005;64 Suppl 4:2-14.
3. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:492-509.
  4. Boers M, Verhoeven AC, Markuse HM, Van de Laar MA, Westhovens R, Van Denderen JC, et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet.* 1997;350:309-18.
  5. Pincus T, Sokka T, Kautiainen H. Patients seen for standard rheumatoid arthritis care have significantly better articular, radiographic, laboratory, and functional status in 2000 than in 1985. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1009-19.