



# Reumatología clínica

www.reumatologiaclinica.org



Metotrexato: novedades sobre un clásico

## Recomendaciones para el uso de metotrexato en artritis reumatoide establecida: monoterapia y combinación con otros fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos o biológicos

Jesús Tornero Molina<sup>a,\*</sup>, Jaime Calvo Alén<sup>b</sup>, José Rosas<sup>c</sup>, Raimon Sanmartí<sup>d</sup>, José Vicente Moreno<sup>e</sup>, Jordi Carbonell<sup>f</sup>, Francisco J. Blanco<sup>g</sup>, Miguel Ángel Caracuel<sup>h</sup>, Trinidad Pérez<sup>i</sup>, Francisco Javier Ballina<sup>j</sup>, Joan M. Nolla<sup>k</sup>, Juan Roberto Miguélez<sup>l</sup>, Jesús Quijada<sup>m</sup>, Héctor Corominas<sup>n</sup> y Santos Castañeda<sup>o</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara, España

<sup>b</sup>Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Sierrallana, Torrelavega, Cantabria, España

<sup>c</sup>Servicio de Reumatología, Hospital Marina Baixa, Villajoyosa, Alicante, España

<sup>d</sup>Servicio de Reumatología, Hospital Clínic, Barcelona, España

<sup>e</sup>Servicio de Reumatología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>f</sup>Servicio de Reumatología, Hospital del Mar, Barcelona, España

<sup>g</sup>Servicio de Reumatología, INIBIC-Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, España

<sup>h</sup>Servicio de Reumatología, Hospital Reina Sofía, Córdoba, España

<sup>i</sup>Servicio de Reumatología, Complejo Asistencial Universitario de León, León, España

<sup>j</sup>Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

<sup>k</sup>Servicio de Reumatología, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

<sup>l</sup>Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Móstoles, Móstoles, Madrid, España

<sup>m</sup>Servicio de Reumatología, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España

<sup>n</sup>Servicio de Reumatología, Hospital Moisès Broggi, Sant Joan Despí, Barcelona, España

<sup>o</sup>Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de la Princesa, IIS-Princesa, Madrid, España

### RESUMEN

#### Palabras clave:

Artritis reumatoide  
Metotrexato  
Antirreumáticos  
Terapia combinada  
Consenso

El metotrexato, utilizado a dosis bajas semanales, es actualmente el tratamiento de referencia en la artritis reumatoide. No se conoce con exactitud el mecanismo de acción en esta enfermedad, pero se han descrito diversas acciones antiproliferativas, antiinflamatorias e inmunorreguladoras que pueden contribuir a su efecto terapéutico. Diversos ensayos clínicos demostraron en la década de los ochenta del siglo pasado su eficacia clínica, así como su efecto enlentecedor del daño anatómico. En los últimos años se ha visto además que llegar a dosis más altas de las inicialmente utilizadas, entre 25 y 30 mg/semanales, puede maximizar sus efectos. En pacientes resistentes, el metotrexato también puede ser útil en terapia combinada con otros fármacos modificadores de la enfermedad, sintéticos o biológicos. Habitualmente, el metotrexato es bien tolerado, pero puede tener efectos adversos a diversos niveles (hematológico, digestivo, hepático, neurológico o pulmonar), alguno de los cuales pueden ser graves, por lo que requiere una cuidadosa monitorización clínica y analítica.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Recommendations for the use of methotrexate in established rheumatoid arthritis: monotherapy and combination with other synthetic or biological DMARDs

#### ABSTRACT

#### Keywords:

Arthritis rheumatoid  
Methotrexate  
Antirheumatic agents  
Drug therapy

The aim of this document is to describe the optimal use of: a) methotrexate (MTX) monotherapy in established RA in readministration after a previous effective cycle, and b) MTX combination with synthetic and biological DMARD. Clinical questions were proposed and a systematic literature search was conducted. Recommendations were developed and then discussed and validated in a working session with fifteen experts. After an effective cycle, MTX will be restarted with the same dose and route of administration than

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jtorneromolina@ser.es (J. Tornero Molina).

Combination  
Consensus development conference

previously, following an intensive strategy if the dose were insufficient or the patient had poor prognostic factors. When sustained remission, MTX may be reduced gradually, with a close monitoring of the patient. Before starting a combination therapy with other synthetic or biologic DMARD, full doses of MTX should be reached and the use of the parenteral route evaluated. In established RA, when starting the combination of MTX with a biological DMARD, the same dose and route of administration of MTX than previously used should be maintained. In patients in remission for at least 6 months and in combination therapy with a biological, it is recommended to reduce the dose of the biological agent or increase its administration period before reducing the dose of MTX, unless side effects due to MTX. This document pretends to solve some frequent clinical questions on the use of MTX in monotherapy and/or in combination therapy with other synthetic or biological DMARD.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

Los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) constituyen la base del tratamiento de la artritis reumatoide (AR). El metotrexato (MTX) es el FAME de primera elección. A pesar de décadas de experiencia en el empleo del MTX en la AR, no existe un acuerdo universal sobre su dosificación, la vía de administración óptima y las pautas más ventajosas para el incremento y la reducción de dosis, tanto en monoterapia como en terapia combinada. Por otro lado, los estudios no siempre permiten discriminar sobre la mejor pauta de tratamiento para un paciente en una situación clínica concreta.

En fechas recientes hemos publicado un documento sobre el empleo de la monoterapia con MTX en la AR de inicio. En él se abordan aspectos sobre la dosis inicial y máxima a utilizar, cómo realizar el incremento y la reducción de dosis, la vía de administración óptima y cuándo realizar cambios de dicha vía<sup>1</sup>. Sin embargo, aún quedan aspectos pendientes de evaluar sobre el manejo de este fármaco.

El objetivo de este trabajo es ampliar las recomendaciones para el correcto uso de MTX en otras situaciones clínicas del paciente con AR establecida, especialmente en lo que se refiere a la reintroducción del fármaco tras un ciclo efectivo previo (dosificación, vía de administración ideal y utilidad de la vía parenteral, prevención y manejo de efectos secundarios), tanto en monoterapia como en combinación con otros FAME sintéticos y biológicos.

## Material y métodos

Se estableció un grupo de expertos formado por 3 coordinadores—Grupo Elaborador de las Recomendaciones (GER)— y 12 especialistas en reumatología (panel de expertos). El GER definió 36 preguntas clínicas a responder sobre el manejo del MTX en paciente con AR establecida (monoterapia y combinación con otros FAME sintéticos y biológicos). Para cada pregunta se aplicó la metodología PICO (Pacientes, Intervenciones, Controles y Resultados, por sus siglas en inglés) siguiendo las directrices del documento *Elaboración de guías de práctica clínica en el Sistema Nacional de Salud*<sup>2</sup>.

### Estrategia de búsqueda y selección de artículos

Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos Medline, Biblioteca Cochrane y TripDatabase, acotando los resultados a 5 años y a los idiomas inglés y castellano. Las palabras clave generales utilizadas fueron “arthritis, rheumatoid” [Mesh], “established RA”, “established rheumatoid arthritis” y “Methotrexate” [Mesh]. Según la pregunta clínica que había que responder se añadieron otras palabras clave más específicas. Además se revisaron los resúmenes de los últimos 5 años de los congresos de la Sociedad Española de Reumatología (SER), La European League Against Rheumatism (EULAR) y el American College of Rheumatology (ACR).

De los resultados obtenidos se priorizaron las revisiones sistemáticas, las guías clínicas de sociedades científicas o grupos de trabajo y los ensayos clínicos y estudios de cohortes que, de manera explícita,

podían responder a las preguntas planteadas. La búsqueda se completó con artículos proporcionados directamente por el GER y las fichas técnicas de MTX.

### Elaboración de recomendaciones

A partir de los artículos seleccionados se realizó la síntesis de la bibliografía, de la que se extrajeron los principales contenidos para cada pregunta. La calidad de los artículos se evaluó mediante las plantillas del Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)<sup>3</sup>. Sobre la base de la evidencia científica, el GER redactó las recomendaciones de uso.

### Proceso de consenso

El documento de síntesis de la bibliografía y las recomendaciones se presentaron en una reunión participativa con el panel de expertos. Para cada recomendación se estableció un período de debate y se utilizó un sistema de votación electrónica anónima para determinar el nivel de acuerdo. Las recomendaciones con un porcentaje de acuerdo  $\geq 85\%$  se consideraron consensuadas, entre el 66-84% como mayoría y el resto como no consensuadas. Las recomendaciones que no obtuvieron consenso se debatieron nuevamente, y se expusieron las justificaciones y evidencias que soportaran las diferentes opiniones y se volvieron a redactar y votar. Posteriormente se elaboró el documento final con las recomendaciones validadas, en el que se establecieron la categoría del nivel de evidencia y el grado de cada recomendación mediante el SIGN<sup>3</sup>.

## Resultados

### Búsqueda bibliográfica y elaboración de recomendaciones

La búsqueda bibliográfica proporcionó 661 citas, incluyendo las obtenidas en las bases de datos médicas, los resúmenes y las añadidas manualmente. De la lectura del título y resumen se seleccionaron 79 artículos, 8 guías de práctica clínica y 3 resúmenes para realizar la lectura crítica. De estos se extrajeron contenidos de 46 artículos/guías y 3 resúmenes.

Tras la evaluación de las recomendaciones y la aplicación de la metodología de consenso participativa se establecieron como válidas 13 recomendaciones (tabla 1).

### Recomendaciones

1. *En pacientes con AR establecida se recomienda reiniciar el tratamiento con MTX con la misma dosis y por la vía de administración que fue eficaz y bien tolerada en ciclos previos (1++/B). Acuerdo: 100%. La mayoría de los estudios sobre dosis de inicio se refieren a AR de inicio y no a enfermedad establecida. Además, pocos estudios han permitido evaluar la suspensión y posterior reintroducción del MTX. Sin embargo, en un análisis del estudio BeSt<sup>4</sup> (en AR de inicio) se menciona que, tras haber suspendido la dosis del FAME utiliza-*

**Tabla 1**

Recomendaciones para el uso de metotrexato (MTX) en artritis reumatoide (AR) establecida y/o en combinación con otros fármacos modificadores de la enfermedad (FAME)

Número	Recomendación	NE/GR	%A
1	En pacientes con AR establecida se recomienda reiniciar el tratamiento con MTX con la misma dosis y por la vía de administración que fue eficaz y bien tolerada en ciclos previos	1++B	100
2	Si con la dosis indicada en la respuesta anterior no se consiguiera el objetivo terapéutico, se recomienda instaurar una estrategia de tratamiento intensiva con evaluaciones mensuales y ajustes frecuentes de la dosis, con incrementos de 5 mg/semana, cada 2 o 4 semanas, en función de la respuesta clínica	1+B	93
3	Como pauta general de disminución de la dosis de MTX, se recomienda realizar reducciones de 2,5-5 mg cada 3-6 meses. En casos de remisión mantenida al llegar a 7,5 mg semanales, se podrían plantear pautas de administración cada 14 días	1+B	100
4	Se podría suspender MTX cuando se consiga mantener la remisión tras un procedimiento adecuado de reducción de dosis. En esta situación se deberá mantener la vigilancia clínica del paciente	✓	100
5	En pacientes con AR y factores de mal pronóstico se recomienda una estrategia de tratamiento más intensiva con ajustes frecuentes de la dosis de MTX, valorando el uso de la administración parenteral	✓	93
6	El reinicio del tratamiento con MTX en pacientes con AR establecida debe conllevar las mismas medidas de prevención de efectos secundarios que en terapia de inicio, contemplando la posibilidad de aparición de nuevas comorbilidades	✓	93
7	En la AR establecida que vaya a iniciar un ciclo de tratamiento con MTX se recomienda vacunar contra la gripe y valorar otras vacunas de forma individualizada	4D	92
8	En pacientes con AR establecida que ya estén en tratamiento con MTX, se debe intentar optimizar la dosis de MTX semanal hasta 25-30 mg (o máxima tolerada) antes de un cambio de estrategia. De acuerdo con los datos disponibles, parece razonable que a dosis $\geq$ 15 mg/semana se deba considerar el cambio a la vía subcutánea, por la mayor biodisponibilidad del fármaco. Asimismo, en casos de intolerancia digestiva al MTX por vía oral a cualquier dosis se debería intentar la vía parenteral antes de descartar el fármaco	4D	100
9	Se recomienda que el manejo (dosificación y vía de administración) de MTX en terapia combinada con FAME sintético sea el mismo que el utilizado en monoterapia, considerando las características específicas de cada combinación	✓	100
10	En AR establecida, cuando se inicia la combinación con un FAME biológico, deberá mantenerse la misma dosis y la vía de administración de MTX que estuviera recibiendo el paciente	✓	100
11	En pacientes con AR establecida en tratamiento combinado con MTX + FAME biológico que estén en remisión sostenida al menos 6 meses se recomienda: a) si están tomando glucocorticoides, disminuir su dosis, llegando a retirarlos si fuera posible; b) disminuir la dosis o incrementar el intervalo de la administración del FAME biológico antes que reducir la dosis del MTX, excepto si existen efectos secundarios con MTX	4D	100
12	En pacientes con AR establecida en tratamiento con MTX + FAME biológico que alcanzan remisión clínica prolongada, tras la optimización máxima del FAME biológico se puede valorar la reducción de la dosis de MTX de forma escalonada	✓	100
13	En un paciente en tratamiento combinado con MTX + FAME biológico y que alcance solo una respuesta parcial, antes de cambiar de estrategia terapéutica, se recomienda: a) valorar la cumplimentación/adherencia al tratamiento del MTX y también del agente biológico; b) optimizar la dosis (escalado) y la vía de administración de MTX, como se ha comentado anteriormente	✓	100

A: porcentaje de acuerdo; NE/GR: nivel de evidencia/grado de recomendación; ✓: buena práctica clínica recomendada sobre la base de la experiencia clínica del panel de expertos.

do (entre ellos, MTX), si se precisa volver a reintroducirlo, se vuelve a emplear la última dosis de mantenimiento eficaz utilizada en el paciente.

La selección de la vía de administración puede acordarse entre médico y paciente, aunque el médico deberá evaluar la dosis, la biodisponibilidad, los efectos adversos, la eficacia y el cumplimiento. Según recomendaciones previas<sup>1</sup>, el tratamiento se iniciará por vía oral preferentemente, considerando la vía parenteral en casos de incumplimiento, eficacia insuficiente o efectos secundarios gastrointestinales<sup>5</sup>.

2. Si con la dosis indicada en la recomendación anterior no se consiguiera el objetivo terapéutico, se recomienda instaurar una estrategia de tratamiento intensiva con evaluaciones mensuales y ajustes frecuentes de la dosis con incrementos de 5 mg/semana cada 2 o 4 semanas, en función de la respuesta clínica (1+B). Acuerdo: 93%. Según una revisión sistemática se recomienda una dosis inicial de MTX de 15 mg/semana vía oral y aumentarla en 5 mg/mes hasta alcanzar los 25-30 mg/semana o la dosis máxima tolerable<sup>6</sup>. Esto se basa en el análisis de datos del estudio CAMERA<sup>7</sup>, que se realizó en AR de inicio, que comparó una estrategia intensiva (con evaluaciones mensuales y ajustes de dosis en incrementos de 5 mg según respuesta clínica) con una estrategia convencional (con evaluaciones cada 3 meses). Se demostró que la estrategia intensiva era más eficaz y más rápida en la consecución del objetivo terapéutico que la pauta convencional.

3. Como pauta general de disminución de la dosis de MTX, se recomienda realizar reducciones de 2,5-5 mg cada 3-6 meses. En casos de remisión mantenida al llegar a 7,5 mg semanales, se podrían plantear pautas de administración cada 14 días (1+B). Acuerdo: 100%.

4. Se podría suspender MTX cuando se consiga mantener la remisión tras un procedimiento adecuado de reducción de dosis. En esta situación se deberá extremar la vigilancia clínica del paciente (✓: buena práctica clínica recomendada sobre la base de la experiencia clínica del panel de expertos). Acuerdo: 100%. El interés en la reducción de la dosis de MTX, una vez conseguido el control del proceso, se ha producido debido a un cierto grado de mimetismo con los FAME biológicos. En cualquier caso, no cabe ninguna duda de que la intervención cada vez más precoz en la enfermedad y la consecución de remisiones clínicas más precoces e intensas abren nuevas esperanzas y expectativas sobre la consecución de remisiones libres de tratamiento. Los estudios de reducción de dosis y supervivencia del fármaco han estado más bien centrados en problemas relativos a la tolerancia del MTX y no tanto porque se produjera una determinada respuesta clínica. No obstante, en la AR establecida se puede plantear iniciar la disminución cuando el paciente ha estado en remisión más de 6 meses y ha estado recibiendo dosis  $\geq$  25 mg/semana, o la remisión se ha mantenido durante 6-12 meses y la dosis de MTX administrada era  $<$  25 mg semanales (4D)<sup>1</sup>. En otros trabajos se concluye que la administración semanal del MTX es la forma de administración preferible, pero se podría cam-

biar a una pauta quincenal si se alcanza una remisión sostenida<sup>6</sup>. Los resultados de 2 ensayos clínicos aleatorizados que han analizado el efecto clínico de la administración quincenal de MTX muestran un mantenimiento de la remisión a los 6 meses en más del 50% de los pacientes; en lo que respecta a la suspensión del tratamiento, existen escasas referencias bibliográficas<sup>8-11</sup>. En general se ha observado que la suspensión del fármaco se acompaña de un mayor riesgo de reactivaciones del proceso a corto y largo plazo<sup>12,13</sup>. No obstante, en pacientes con remisión estable tras un proceso adecuado de descenso de la dosis podría plantearse la retirada del medicamento.

5. *En pacientes con AR y factores de mal pronóstico se recomienda una estrategia de tratamiento más intensiva con ajustes frecuentes de la dosis de MTX, valorando el uso de la administración parenteral (✓). Acuerdo: 93%. De los trabajos evaluados<sup>7,14,15</sup>, no se puede concluir qué factores pronósticos condicionarían la dosis o vía utilizada, aunque sí se ha observado que las estrategias de manejo intensivas (evaluaciones frecuentes, ajustes de dosis frecuentes y rápidos y valoración de la vía parenteral como alternativa) favorecen la evolución del tratamiento de los pacientes con factores de mal pronóstico. Así lo muestra el estudio CAMERA<sup>7</sup>, realizado en AR de inicio, en el que una estrategia de escalado más intensiva en función de la respuesta clínica beneficia a los pacientes de mayor gravedad. En una revisión de 2010<sup>14</sup> se concluye que en pacientes con enfermedad muy activa y elevado riesgo de daño estructural es preferible una dosis alta, un escalado rápido y la vía parenteral, mientras que la vía oral, una dosis más baja y un escalado más lento sería lo más aceptable para la mayoría de pacientes en términos de tolerabilidad. Otro estudio analiza los polimorfismos de la timidilato sintasa, enzima que puede modular la eficacia del MTX, y concluye que los pacientes homocigotos para el alelo 3R podrían requerir dosis de MTX más altas que los que tienen al menos un alelo 2R<sup>15</sup>.*

Según un estudio, en pacientes con AR que mantienen la actividad clínica de su enfermedad a pesar de recibir MTX oral, un cambio a la vía parenteral consigue que el 30% de los individuos que no habían obtenido un ACR20 con la vía oral, lo obtengan con la misma dosis administrada por vía subcutánea<sup>16</sup>.

6. *El reinicio del tratamiento con MTX en pacientes con AR establecida debe conllevar las mismas medidas de prevención de efectos secundarios que en terapia de inicio, contemplando la posibilidad de aparición de nuevas comorbilidades (✓). Acuerdo: 93%. Aunque el paciente haya recibido previamente MTX sin problemas de seguridad es recomendable reevaluarlo al inicio y periódicamente, para prevenir efectos secundarios a nivel hepático, hematológico, renal o pulmonar. La reducción temporal de la dosis de MTX, la redistribución de las tomas orales, los cambios a la vía parenteral o una combinación de los mismos puede ser útil en la mejoría del perfil de seguridad.*

Algunos efectos secundarios son dependientes de la dosis y pueden prevenirse con la administración de folatos a dosis bajas<sup>17</sup>. Esto plantea la cuestión de qué tipo de folato utilizar: ácido fólico o ácido folínico. Según una revisión sistemática de 2014<sup>18</sup>, no existe ninguna ventaja clara de una forma de folato sobre la otra, aunque por la eficacia del ácido fólico en la reducción de efectos secundarios de MTX y su bajo coste en comparación con el folínico, es probable que sea la terapia más coste-efectiva. Acerca de la dosis a administrar, recientemente se ha publicado un ensayo clínico<sup>19</sup> que compara la administración de 10 con 30 mg/semana de ácido fólico en pacientes con AR y en tratamiento con MTX. Los resultados no muestran diferencias de toxicidad entre los grupos y la reducción de la actividad de la enfermedad fue similar.

7. *En la AR establecida que vaya a iniciar un ciclo de tratamiento con MTX se recomienda vacunar contra la gripe y valorar otras vacunas de forma individualizada (4D). Acuerdo: 92%. La vacunación con-*

currente con vacunas de microorganismos vivos o atenuados está contraindicada en pacientes con tratamiento inmunosupresor<sup>20-23</sup>. Recomendaciones previas<sup>24</sup> han establecido que antes de iniciar un tratamiento inmunosupresor se revise la situación de inmunidad adquirida previamente por el paciente con AR y se valore, en cada caso individual, las necesidades de vacunación. La guía del ACR 2012<sup>25</sup>, en general, recomienda la vacunación frente a neumococo, gripe, hepatitis B, virus del papiloma humano y herpes zóster de forma previa al tratamiento con FAME sintéticos y biológicos.

El panel de expertos, sobre la base de su experiencia y la accesibilidad de las vacunas en las diferentes comunidades autónomas, recomienda el uso de la vacuna de la gripe en pacientes que van a ser tratados con MTX. Otras vacunas como la del neumococo, la hepatitis B, el herpes zóster o el virus del papiloma humano se administrarán según el riesgo individual de cada paciente.

8. *En pacientes con AR establecida que ya estén en tratamiento con MTX, se debe intentar optimizar la dosis semanal de MTX hasta 25-30 mg (o máxima tolerada) antes de un cambio de estrategia. De acuerdo con los datos disponibles, parece razonable que a dosis  $\geq 15$  mg/semana se deba considerar el cambio a la vía subcutánea, por la mayor biodisponibilidad del fármaco. Asimismo, en casos de intolerancia digestiva al MTX por vía oral a cualquier dosis se debería intentar la vía parenteral antes de descartar el fármaco (4D). Acuerdo: 100%. Hay evidencias<sup>6,7,26,27</sup> de que el escalado de la dosis de MTX hasta dosis máximas de 25-30 mg semanales (o máxima tolerada) produce aumento de la eficacia del fármaco<sup>1</sup>. La última actualización de las recomendaciones EULAR<sup>28</sup> indica que se deberían hacer idóneos los efectos del tratamiento alcanzando una dosis óptima de MTX en pocas semanas y manteniendo la dosis máxima (25-30 mg/semana) durante al menos 8 semanas. Además, los pacientes previamente tratados con otro FAME sintético deberían recibir MTX a una dosis adecuada y durante suficiente tiempo antes de progresar a otras terapias.*

El panel de expertos adopta el rango de 25-30 mg/semana como dosis máxima, representativo de la práctica clínica real. Estudios previos demuestran que, para dosificaciones semanales  $\geq 15$  mg, la biodisponibilidad del MTX es mayor por vía parenteral, y ello redundaría en un mejor control de la enfermedad<sup>14,29</sup>. Se viene sugiriendo que el empleo de la vía parenteral para la administración de MTX podría retrasar la necesidad de combinación con terapia biológica<sup>30,31</sup>, lo que permitiría, además, reducir los costes del tratamiento de la AR<sup>32,33</sup>.

9. *Se recomienda que el manejo (dosificación y vía de administración) de MTX en terapia combinada con FAME sintético sea el mismo que el utilizado en monoterapia, considerando las características específicas de cada combinación (✓). Acuerdo: 100%. Por el momento, no hay estudios que analicen específicamente la dosis óptima de inicio, la pauta de escalado y la dosis máxima en un tratamiento combinado de MTX + otro FAME sintético, por lo que el traslado del manejo realizado en monoterapia parece el más oportuno en las combinaciones. En la práctica clínica se suelen utilizar dosis iniciales de 10-15 mg semanales para optimizar la tolerabilidad al fármaco, para posteriormente escalar dosis según respuesta en 2-3 meses. Como en monoterapia, la dosis máxima óptima de MTX en la combinación se encuentra entre 25 y 30 mg semanales, salvo que haya problemas de tolerabilidad. Tampoco existen evidencias en la bibliografía sobre pautas de descenso de dosis de MTX en la combinación con otros FAME sintéticos.*

La vía oral suele ser la utilizada prioritariamente en los trabajos con MTX + otro FAME sintético, pero ninguno de ellos compara MTX oral frente a parenteral con una misma combinación, por lo que no se puede establecer una recomendación al respecto. Sin embargo, de los resultados de algunos trabajos<sup>16,29</sup> se puede concluir que en terapia combinada, el uso de MTX por vía parenteral a dosis  $\geq 15$  mg puede mejorar la eficacia del tratamiento.

10. En AR establecida, cuando se inicia la combinación con un FAME biológico, deberá mantenerse la misma dosis y vía de administración de MTX que estuviera recibiendo el paciente (✓). Acuerdo: 100%. Un estudio en pacientes con AR y tratamiento combinado de MTX con golimumab<sup>34</sup>, en los pacientes que no habían recibido previamente MTX, se inició con una dosis de 10 mg/semana. En los ensayos clínicos en los que los pacientes habían obtenido una respuesta incompleta a la monoterapia con MTX<sup>34,50</sup>, la dosis media de MTX que se combina con el FAME biológico oscila entre 12,5 y 18,7 mg/semana según los distintos estudios. En la AR de reciente comienzo se suele iniciar con dosis de 10 mg/semana, con escalado rápido hasta 20 mg/semana en 8 semanas. Recientemente se han publicado los resultados del estudio CONCERTO, en el que se analiza la eficacia del tratamiento combinado de adalimumab con diferentes dosis de MTX (2,5, 5, 10 y 20 mg/semana) en pacientes con AR de reciente comienzo, *naïve* para tratamiento biológico y MTX. De acuerdo con los resultados de este estudio, las dosis de 10 mg/semana son superiores a 2,5 y 5 mg/semana, pero no se observaron diferencias estadísticamente significativas de eficacia entre esta dosis y la de 20 mg/semana<sup>51</sup>.

El panel de expertos acuerda mantener la dosis y la vía que estuviera llevando el paciente cuando se inicia la combinación con un FAME biológico, por no existir estudios específicos para concretar la dosis, la pauta de escalado y la vía de administración de MTX óptimas. No obstante, y como ya se ha explicado, el cambio de vía oral a subcutánea en pacientes con respuesta inadecuada al MTX oral podría tener beneficios, especialmente a dosis  $\geq 15$  mg/semana<sup>29</sup>, aunque este estudio no se ha realizado en asociación con FAME biológicos.

11. En pacientes con AR establecida en tratamiento combinado con MTX + FAME biológico que estén en remisión sostenida al menos 6 meses, se recomienda: a) si está tomando glucocorticoides disminuir su dosis, llegando a retirarlos si fuera posible; b) disminuir la dosis o incrementar el intervalo de la administración del FAME biológico antes que reducir la dosis del MTX, excepto si existen efectos secundarios con MTX (4D). Acuerdo: 100%. En general, en remisión clínica se suelen plantear pautas de reducción en situaciones de remisión clínica o de mala tolerabilidad. Existen diferentes propuestas de estrategias de reducción de dosis en la bibliografía<sup>52,53</sup>; todas ellas inciden en la reducción de la dosis del FAME biológico y el mantenimiento de la dosificación del MTX, a menos que haya toxicidad a este. Para ello, el paciente debe estar en remisión al menos 6 meses<sup>52</sup>.
12. En pacientes con AR establecida en tratamiento con MTX + FAME biológico que alcanzan remisión clínica prolongada, tras la optimización máxima del FAME biológico se puede valorar la reducción de la dosis de MTX de forma escalonada (✓). Acuerdo: 100%. Según la opinión del grupo de expertos, en los pacientes en remisión sostenida a los que se decida modificar la dosis de MTX se prefiere una reducción de dosis y no la retirada completa de este.
13. En un paciente en tratamiento combinado con MTX + FAME biológico y que alcance solo una respuesta parcial, antes de cambiar de estrategia terapéutica, se recomienda: a) valorar la cumplimentación/adherencia al tratamiento del MTX y también del agente biológico; b) optimizar la dosis (escalado) y la vía de administración de MTX, como se ha comentado anteriormente (✓). Acuerdo: 100%. Esta recomendación es el resultado de la experiencia clínica del panel de expertos más que de la evidencia de estudios clínicos.

## Discusión

En el año 1951, Gubner utilizó por primera vez el MTX para el tratamiento de la AR. Desde entonces se ha obtenido mucha información de la práctica clínica sobre el fármaco, hasta el punto de que hoy día se considera el FAME de primera elección por varias razones: a) dispone de múltiples estudios controlados con placebo y con otros

FAME y se utiliza como terapia base en los tratamientos combinados con biológicos, y b) es el FAME con seguimiento prospectivo más prolongado (mayor de 132 meses).

Según el último consenso de la SER<sup>54</sup>, inmediatamente después de realizado el diagnóstico de AR se debe iniciar, si no existe contraindicación, un tratamiento con MTX en monoterapia o combinado con otro(s) FAME sintético(s). Una revisión reciente de la Colaboración Cochrane<sup>55</sup> analizó los ensayos clínicos realizados hasta 2013 que compararan la monoterapia con MTX frente a placebo en el tratamiento de la AR. Se encontraron 7 ensayos clínicos con 732 pacientes y en ellos se comprueba cómo el tratamiento con MTX consigue el control clínico de la enfermedad evaluado por respuesta ACR50 (riesgo relativo [RR] frente a placebo: 3; intervalo de confianza del 95%, 1,5-6) y puede frenar la progresión radiológica (RR frente a placebo: 0,31). Además, el MTX generalmente se tolera bien.

Según las recomendaciones EULAR (2013), el MTX debe formar parte de la estrategia inicial de tratamiento de la AR asociado o no a glucocorticoides u otros FAME<sup>28</sup>. En monoterapia se consigue bajar la actividad del proceso en el 25-50% de los pacientes en un tiempo de 6-12 meses<sup>56-62</sup>.

Este conjunto de recomendaciones para el uso de MTX en la AR establecida y para su combinación con otros FAME sintéticos y biológicos pretende contribuir a mejorar el manejo clínico del MTX, piedra angular del tratamiento de la AR, en algunas situaciones a las que los reumatólogos nos enfrentamos cotidianamente y en aspectos de su uso en los que hay poca evidencia para resolver interrogantes clínicos. Cuestiones como la dosis y la vía óptima de administración del fármaco en un paciente que ya lo ha utilizado previamente de forma exitosa o el óptimo manejo del MTX en combinación con otros FAME se incluyen entre estos. Es por ello que el panel de expertos ha acordado realizar algunas de las actuales recomendaciones sobre la base de su experiencia clínica, teniendo siempre en cuenta que un control estricto de la enfermedad mejora los resultados<sup>7</sup> —especialmente en pacientes con factores de mal pronóstico— y que una reducción de dosis de MTX debe hacerse siempre de forma cautelosa. Aunque hay una extensa bibliografía sobre la utilidad de los poliglutamatos intraeritrocitarios de MTX creemos que todavía no se pueden utilizar con garantía como marcadores de respuesta y toxicidad<sup>14,63-66</sup>, ni en el seguimiento terapéutico o como indicador de adherencia al tratamiento<sup>63,64</sup>.

Los costes asociados a la terapia biológica nos preocupan cada vez más, especialmente en el entorno económico actual y con una proyección del gasto sanitario claramente restrictiva. Varias experiencias apuntan a que una optimización de la biodisponibilidad del MTX mediante un cambio a la vía parenteral y la intensificación de las dosis, llegando a rangos de hasta 25-30 mg/semanales de monoterapia con MTX, podrían beneficiar a muchos pacientes y retrasar la necesidad de combinación con otro FAME biológico<sup>30,32,33</sup>. No obstante, uno de estos estudios está basado en un modelo farmacoeconómico<sup>32</sup>, mientras que otros son observaciones retrospectivas con pocos pacientes<sup>30,33</sup>.

Este documento pretende, pues, aportar unas recomendaciones claras y aplicables, útiles para la resolución de dudas e interrogantes de la práctica clínica sobre la utilización del MTX en pacientes con AR. Entre estas nos parece importante resaltar, como conclusión, que en la AR establecida se debe iniciar MTX con la misma dosis y por la misma vía de administración que fueran eficaces en ciclos previos, con escalado rápido, si fuera preciso, hasta 25-30 mg semanales, valorando a partir de 15 mg la vía parenteral. Antes de abandonar la monoterapia con MTX se aconseja revisar la dosificación máxima alcanzada y las vías de administración utilizadas.

## Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo económico ofrecido por Gebro Pharma, S.A. para la elaboración de este documento y a Verónica

Albert, de GOC Networking, por su apoyo en la conducción de la metodología utilizada para la elaboración del estudio.

### Conflicto de intereses

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

J. Calvo Alén ha recibido honorarios por parte de Gebro Pharma para la realización de proyectos asociados al metotrexato en artritis reumatoide.

J. Rosas ha recibido honorarios por ponencias de Abbvie, Bristol-Myers-Squibb, Gebro Pharma, GSK, Janssen, Lilly, MSD, Pfizer, Roche y UCB.

J.V. Moreno ha recibido honorarios por parte de Gebro Pharma, Abbvie, Pfizer y MSD para la realización de ponencias y participación en congresos.

J. Carbonell ha realizado tareas como asesor médico de Gebro Pharma. F.J. Blanco ha recibido honorarios (ensayos clínicos, conferencias, *advisor* y publicaciones) de Abbvie, Amgen, Bioibérica, Bristol-Myers-Squibb, Celgene, Celltrion, Cellierix, Grünenthal, Gebro Pharma, Lilly, MSD, Merck Serono, Pfizer, Pierre-Fabre, Roche, Sanofi, Servier y UCB.

J.M. Nolla ha recibido fondos para investigación y formación y honorarios por asesorías y ponencias de Abbvie, Amgen, Bristol-Myers Squibb, Gebro Pharma, Lilly, MSD, Pfizer, Roche y UCB.

J.R. Miguélez ha recibido honorarios por participar en proyectos de Pfizer, MSD, Lilly, Bristol-Myers Squibb, UCB, Roche, Abbvie, Grünenthal, Gebro Pharma y Menarini.

H. Corominas ha realizado conferencias y ponencias para Gebro Pharma, Abbvie, Pfizer, Roche, Bristol-Myers Squibb, MSD y UCB.

R. Sanmartí, S. Castañeda, M.A. Caracuel, T. Pérez, F.J. Ballina y J. Quijada declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

- Tornero Molina J, Ballina Garcia FJ, Calvo Alen J, Caracuel Ruiz MA, Carbonell Abello J, López Meseguer A, et al. Recommendations for the use of methotrexate in rheumatoid arthritis: Up and down scaling of the dose and administration routes. *Reumatol Clin*. 2015;11:3-8.
- Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS; 2007. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS N° 2006/01; 2007.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50: a guideline developers' handbook. Edinburgh: SIGN; 2004. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/>
- Klarenbeek NB, Van der Kooij SM, Guler-Yuksel M, Van Groenendael JH, Han KH, Kerstens PJ, et al. Discontinuing treatment in patients with rheumatoid arthritis in sustained clinical remission: exploratory analyses from the BeSt study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:315-9.
- Pavy S, Constantin A, Pham T, Gossec L, Maillefer JF, Cantagrel A, et al. Methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine*. 2006;73:388-95.
- Visser K, Van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1094-9.
- Verstappen SM, Jacobs JW, Van der Veen MJ, Heurkens AH, Schenk Y, Ter Borg EJ, et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. *Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial)*. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1443-9.
- Fleischmann RM, Cohen SB, Moreland LW, Schiff M, Mease PJ, Smith DB, et al. Methotrexate dosage reduction in patients with rheumatoid arthritis beginning therapy with infliximab: the Infliximab Rheumatoid Arthritis Methotrexate Tapering (iRAMT) trial. *Curr Med Res Opin*. 2005;21:1181-90.
- Gotzsche PC, Hansen M, Stoltzenberg M, Svendsen A, Beier J, Faarvang KL, et al. Randomized, placebo controlled trial of withdrawal of slow-acting antirheumatic drugs and of observer bias in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1996;25:194-9.
- Kremer JM, Rynes RI, Bartholomew LE. Severe flare of rheumatoid arthritis after discontinuation of long-term methotrexate therapy. *Double-blind study*. *Am J Med*. 1987;82:781-6.
- Ten Wolde S, Breedveld FC, Hermans J, Vandenbroucke JP, Van de Laar MA, Markusse HM, et al. Randomised placebo-controlled study of stopping second-line drugs in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1996;347:347-52.
- Kremer JM, Davies JM, Rynes RI, Fink S, Lawrence DA, Petrillo GF, et al. Every-other-week methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled prospective study. *Arthritis Rheum*. 1995;38:601-7.
- Luis M, Pacheco-Tena C, Cazarín-Barrios J, Lino-Pérez L, Goycochea MV, Vázquez-Mellado J, et al. Comparison of two schedules for administering oral low-dose methotrexate (weekly versus every-other-week) in patients with rheumatoid arthritis in remission: a twenty-four week, single blind, randomized study. *Arthritis Rheum*. 1999;42:2160-5.
- Braun J. Optimal administration and dosage of methotrexate. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28:S46-51.
- Kumagai K, Hiyama K, Oyama T, Maeda H, Kohno N. Polymorphisms in the thymidylate synthase and methylenetetrahydrofolate reductase genes and sensitivity to the low-dose methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Mol Med*. 2003;11:593-600.
- Braun J, Kastner P, Flaxenberg P, Wahrlich J, Hanke P, Demary W, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum*. 2008;58:73-81.
- Goodman TA, Polisson RP. Methotrexate: adverse reactions and major toxicities. *Rheum Dis Clin North Am*. 1994;20:513-28.
- Shea B, Swinden MV, Ghogomu ET, Ortiz Z, Katchamart W, Rader T, et al. Folic acid and folic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2014;41:1049-60.
- Dhir V, Sandhu A, Kaur J, Gupta N, Kaur P, Sood A, et al. Does a higher dose of folic acid reduce adverse effects of methotrexate in rheumatoid arthritis? a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2014;66:S217.
- 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.
- Rodríguez-Valverde V, Álvaro-Gracia JM, Andreu Sánchez JL, Batlle Gualda E, Tornero Molina J. Segunda actualización del consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la terapia biológica en la Artritis Reumatoide. *Rev Esp Reumatol*. 2004;31:394-401.
- Scott DL, Kingsley GH. Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2006;355:704-12.
- Crum NF, Lederman ER, Wallace MR. Infections associated with tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84:291-302.
- Fernández Martínez S, Castellano Cuesta JA, Alegre Sancho JJ, Barrenegoa Sañudo J, Batlle Gualda E, Belmonte Serrano MA, et al. Vacunación de pacientes adultos con enfermedades reumáticas inflamatorias de origen autoinmune (EIA). Documento de Consenso de la Sociedad Valenciana de Reumatología (SVR) y de la Sociedad Valenciana de Medicina Preventiva y Salud Pública (SVMSPSP). *Rev Sociedad Val Reuma*. 2014;5:3-10.
- Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:625-39.
- Furst DE, Koehnke R, Burmeister LF, Kohler J, Cargill I. Increasing methotrexate effect with increasing dose in the treatment of resistant rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1989;16:313-20.
- Schnabel A, Gross WL. Low-dose methotrexate in rheumatic diseases--efficacy, side effects, and risk factors for side effects. *Semin Arthritis Rheum*. 1994;23:310-27.
- 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.
- Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B. Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses  $\geq 15$  mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1549-51.
- Mueller R, Schiff MH, Haile SR, Von Kempis J. Effectiveness, tolerability, and safety of subcutaneous methotrexate in early rheumatoid arthritis: clinical data from the St. Callen cohort. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:22.
- Scott D, Claydon P, Ellis C. Retrospective evaluation of continuation rates following a switch to subcutaneous methotrexate in rheumatoid arthritis patients failing to respond to or tolerate oral methotrexate: the MENTOR study. *Scand J Rheumatol*. 2014;43:470-6.
- Fitzpatrick R, Scott DG, Keary I. Cost-minimisation analysis of subcutaneous methotrexate versus biologic therapy for the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have had an insufficient response or intolerance to oral methotrexate. *Clin Rheumatol*. 2013;32:1605-12.
- Hassanzadeh R, Mangan C, France J, Bawa S. Subcutaneous methotrexate to cut costs? *J Rheumatol*. 2012;39:1764-5.
- Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW, Hsia EC, Strusberg I, Durez P, et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naïve patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60:2272-83.
- Cohen SB, Moreland LW, Cush JJ, Greenwald MW, Block S, Shergy WJ, et al. A multicenter, double blind, randomised, placebo controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1062-8.
- Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2004;350:2572-81.

37. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54:1390-400.
38. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, Da Silva NA, Alecock E, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum.* 2008;58:2968-80.
39. Keystone E, Heijde D, Mason D Jr, Landewe R, Vollenhoven RV, Combe B, et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum.* 2008;58:3319-29.
40. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall ST, Miranda PC, et al. Golumab, a human antibody to tumour necrosis factor (alpha) given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:789-96.
41. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1400-11.
42. Kremer JM, Blanco R, Brzosko M, Burgos-Vargas R, Halland AM, Vernon E, et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate: results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structural joint damage at one year. *Arthritis Rheum.* 2011;63:609-21.
43. Kremer JM, Dougados M, Emery P, Durez P, Sibilila J, Shergy W, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase IIB, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2263-71.
44. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006;144:865-76.
45. Kuriya B, Arkema EV, Bykerk VP, Keystone EC. Efficacy of initial methotrexate monotherapy versus combination therapy with a biological agent in early rheumatoid arthritis: a meta-analysis of clinical and radiographic remission. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1298-304.
46. Lipsky PE, Van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med.* 2000;343:1594-602.
47. Schiff M, Keiserman M, Codding C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S, et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1096-103.
48. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet.* 2008;371:987-97.
49. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Barbara CA, 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 ARMADA trial. *Arthritis Rheum.* 2003;48:35-45.
50. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, 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.
51. Burmester GR, Kivitz AJ, Kupper H, Arulmani U, Florentinus S, Goss SL, et al. Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: the randomised CONCERTO trial. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1037-44.
52. Gaujoux-Viala C, Gossec L, Cantagrel A, Dougados M, Fautrel B, Mariette X, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology for managing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2014;81:287-97.
53. Tornero Molina J, Sanmarti Sala R, Rodríguez Valverde V, Martín Mola E, Marenco de la Fuente JL, González Alvaro I, et al. [Update of the Consensus Statement of the Spanish Society of Rheumatology on the management of biologic therapies in rheumatoid arthritis]. *Reumatol Clin.* 2010;6:23-36.
54. Sanmartí R, García-Rodríguez S, Alvaro-Gracia JM, Andreu JL, Balsa A, Caliz R, et al. 2014 update of the Consensus Statement of the Spanish Society of Rheumatology on the use of biological therapies in rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin.* 2015;11:279-94.
55. López-Olivo MA, Siddhanamatha HR, Shea B, Tugwell P, Wells GA, Suárez-Almazor ME. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;6:CD000957.
56. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, Van Vollenhoven R, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2006;54:26-37.
57. Heimans L, Wevers-de Boer KV, Visser K, Goekoop RJ, Van Oosterhout M, Harbers JB, et al. A two-step treatment strategy trial in patients with early arthritis aimed at achieving remission: the IMPROVED study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1356-61.
58. Kavanaugh A, Fleischmann RM, Emery P, Kupper H, Redden L, Guerette B, et al. Clinical, functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis: 26-week results from the randomised, controlled OPTIMA study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:64-71.
59. Klareskog L, Van der Heijde D, De Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;363:675-81.
60. St Clair EW, Van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3432-43.
61. Tak PP, Rigby WF, Rubbert-Roth A, Peterfy CG, Van Vollenhoven RF, Stohl W, et al. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:39-46.
62. Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, Nayiager S, Wollenhaupt J, Durez P, et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naive patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1870-7.
63. Goodman S. Measuring methotrexate polyglutamates. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28:S24-6.
64. Stamp LK, Barclay M. Therapeutic drug monitoring in rheumatic diseases: utile or futile? *Rheumatology (Oxford).* 2014;53:988-97.
65. Stamp LK, Barclay ML, O'Donnell JL, Zhang M, Drake J, Frampton C, et al. Effects of changing from oral to subcutaneous methotrexate on red blood cell methotrexate polyglutamate concentrations and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2011;38:2540-7.
66. Ando Y, Shimada H, Matsumoto N, Hirota T, Oribe M, Otsuka E, et al. Role of methotrexate polyglutamation and reduced folate carrier 1 (RFC1) gene polymorphisms in clinical assessment indexes. *Drug metabolism and pharmacokinetics.* 2013;28:442-5.