



Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Artículo especial

Documento de Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología para el manejo clínico del paciente con artritis reumatoide que no puede utilizar metotrexato



Rosario García-Vicuña^a, María Auxiliadora Martín-Martínez^b, María Rosa Gonzalez-Crespo^c, Jesús Tornero-Molina^d, Antonio Fernández-Nebro^e, Francisco Javier Blanco-García^f, Ricardo Blanco-Alonso^g y Sara Marsal-Barril^{h,*}, en representación del Comité Científico del trabajo de Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología para el manejo clínico del paciente con artritis reumatoide que no puede utilizar metotrexato

^a Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de la Princesa, IIS-IP, Madrid, España

^b Unidad de Investigación, Sociedad Española de Reumatología, Madrid, España

^c Servicio de Reumatología, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

^d Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara, España

^e Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Regional de Málaga, Málaga, España

^f Servicio de Reumatología, Complejo Hospitalario A Coruña, A Coruña, España

^g Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

^h Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 22 de julio de 2016

Aceptado el 1 de octubre de 2016

On-line el 5 de noviembre de 2016

Palabras clave:

Artritis reumatoide

Metotrexato

Contraindicación

Toxicidad

Adherencia farmacológica

Fármacos antirreumáticos

RESUMEN

El objetivo es establecer recomendaciones para el manejo del paciente con artritis reumatoide (AR) que no puede utilizar metotrexato (MTX) por contraindicación, toxicidad o falta de adherencia farmacológica, y establecer las estrategias terapéuticas más eficaces y seguras. Se realizó un análisis cualitativo de la evidencia científica disponible hasta junio de 2015. Se utilizó un Delphi con un panel de 17 reumatólogos para consolidar la opinión de expertos en aquellas recomendaciones con ausencia o baja calidad científica.

Se elaboraron 18 recomendaciones, y 14 de ellas abordan aspectos de seguridad. Se han actualizado las recomendaciones sobre la contraindicación del MTX y su toxicidad, y se recomienda como una opción terapéutica preferente la utilización de monoterapia biológica en pacientes con contraindicación, intolerancia o circunstancias que desaconsejan el uso de MTX. Existe evidencia científica de buena calidad que contraindica y extrema la utilización de MTX en pacientes con AR con determinados perfiles clínicos.

© 2016 Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology for the management of patients diagnosed with rheumatoid arthritis who cannot be treated with methotrexate

ABSTRACT

To establish a set of recommendations for the management of patients diagnosed with rheumatoid arthritis (RA) who cannot be treated with methotrexate (MTX) due to contraindications, drug toxicity or lack of adherence, and to establish therapeutic strategies more effective and safer in these RA patients. A qualitative analysis of the scientific evidence available to June 2015. The 2-round Delphi technique of consensus was used to collect and establish expert opinion based on the participants' clinical experience when only low quality evidence was available.

A total of eighteen recommendations were developed for the management of this patient profile. Fourteen of these recommendations were related to drug safety aspects. Recommendations on

Keywords:

Rheumatoid arthritis

Methotrexate

Contraindications

Toxicity

Medication adherence

Anti-rheumatic agents

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: smarsal@grr.pcb.ub.cat (S. Marsal-Barril).

contraindication and toxicity of MTX have been updated. The experts recommend the use of biological monotherapy, a preferred treatment option, in patients whose profiles reveal a contraindication, intolerance or circumstances that prevent us against the use of MTX. There is some high-quality scientific evidence that supports contraindication and establishes certain conditions of MTX use in RA patients with specific clinical profiles.

© 2016 Published by Elsevier España, S.L.U.

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta al 0,5% de la población española y que, dejada a su libre evolución, causa dolor y discapacidad¹. En el año 2010, la AR ocupó el puesto 42 de las 291 patologías analizadas en el estudio de la carga de enfermedad global², representando el 0,49% (0,36-0,62%) del total de años vividos con discapacidad. Los años vividos con discapacidad ajustados por la edad y por el incremento de la población durante el periodo 1990-2010 pasaron de 48/100.000 habitantes en 1990 a 55/100.000 habitantes en 2010. En términos de años de vida ajustados a discapacidad, en el año 2010 la AR se situó en el puesto 74 del ranking, lo que supone el 0,19% del total de años de vida ajustados a discapacidad². En términos económicos, la AR también origina un importante coste al Sistema Sanitario. En el año 2001, los costes derivados de la AR en España superaron los 2.250 millones de euros, y los costes directos atribuibles a la AR calculados ascendían a 1.575 millones de euros, representando el 70% del total³.

El objetivo principal en el manejo de los pacientes con AR es conseguir la remisión clínica o un estado de baja actividad de la enfermedad^{4,5}, lo que se ha asociado con un mejor pronóstico funcional a medio plazo, aunque la reducción de la esperanza de vida de estos pacientes no parece haber mejorado a lo largo de los últimos 20 años⁶. Las recomendaciones de la *European League Against Rheumatism* (EULAR) para el tratamiento de la AR incluyen el uso de metotrexato (MTX) como primera opción terapéutica en pacientes activos⁴. No obstante, en entre el 10 y el 36% de los pacientes que reciben tratamiento con MTX, este debe ser retirado por las reacciones adversas al medicamento (RAM)⁷⁻¹⁰.

Otro motivo por el que los pacientes con AR no pueden tomar MTX es su contraindicación, y finalmente la falta de adherencia farmacológica, que, como ya se ha demostrado en otras enfermedades crónicas, ocasiona peores resultados en salud y elevados costes derivados de los cuidados médicos¹¹.

Todo ello implica que algunos pacientes presenten limitaciones para el tratamiento con MTX, lo que hace preciso considerar otras alternativas terapéuticas.

El objetivo del presente trabajo es elaborar unas recomendaciones basadas en la evidencia científica y en la opinión de expertos para el manejo del paciente con AR que no puede utilizar MTX por contraindicación, toxicidad o falta de adherencia farmacológica, y establecer estrategias terapéuticas eficaces y seguras que contribuyan a alcanzar un mejor control de la enfermedad y una atención de calidad en estos pacientes.

Material y métodos

Se realizó una síntesis cualitativa de la evidencia científica actualmente disponible hasta junio de 2015. Se utilizó una técnica de consenso Delphi a 2 rondas para recoger y consolidar la opinión de expertos de las recomendaciones en las que no existía evidencia científica o esta era de baja calidad.

Búsqueda bibliográfica

Se realizaron las búsquedas bibliográficas en las bases de datos: MEDLINE (PubMed) (1950-2015), EMBASE (1980-2015) y la Cochrane Library (Wiley Online) (hasta el 2015), para las 5 revisiones sistemáticas (RS) que se precisaron: 1) contraindicación a MTX; 2) toxicidad de MTX; 3) falta de adherencia a MTX; 4) estrategias terapéuticas con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) sintéticos diferentes a MTX en pacientes que no pueden utilizar MTX, y 5) estrategias terapéuticas con fármacos biológicos en pacientes que no pueden tomar MTX. Las búsquedas bibliográficas se completaron con una búsqueda manual de las referencias de artículos que se consideraron de interés por el revisor. Las estrategias de búsquedas bibliográficas de las 5 RS pueden consultarse en el [material suplementario](#).

Para las RS se utilizaron las siguientes definiciones: 1) contraindicación: situación específica en la cual no se debe utilizar un fármaco, ya que puede ser dañino para el paciente; 2) toxicidad farmacológica: capacidad de un fármaco de producir efectos perjudiciales sobre un individuo; 3) reacciones adversas: la Organización Mundial de la Salud (OMS) define las reacciones adversas como un efecto perjudicial o no deseado que se presente tras la administración de un fármaco a las dosis normalmente utilizadas en el hombre para prevenir, diagnosticar y/o tratar una enfermedad; 4) intolerancia farmacológica: RAM de tipo B según la clasificación de la OMS, caracterizada por no estar relacionada con la acción farmacológica y ser imprevisible; estas reacciones solo se presentan en individuos susceptibles y se deben a 2 mecanismos: inmunológico y farmacogenético, y son independientes de la dosis del medicamento e incluso pueden presentarse con dosis subterapéuticas, y 5) adherencia farmacológica: grado en el cual el comportamiento del paciente, con respecto a la toma de la medicación, se corresponde con las recomendaciones acordadas con su médico.

Análisis y síntesis de la evidencia científica

Se evaluó la calidad de los estudios incluidos mediante la lectura crítica de los artículos seleccionados a texto completo siguiendo un cuaderno de recogida de datos elaborado a partir de las plantillas de lectura crítica de *The Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN).

Para la evaluación y síntesis de la evidencia científica se consideró la validez interna de los estudios, la existencia o no de significación estadística, la precisión de los resultados y su aplicabilidad. El sistema escogido para clasificar la evidencia científica es el propugnado por el SIGN ([disponible en el material suplementario](#)).

Consenso Delphi

El objetivo de esta metodología de consenso es comprobar el grado de acuerdo existente entre el grupo de 17 reumatólogos expertos respecto de las recomendaciones sustentadas por un bajo nivel de evidencia científica (SIGN < 2++) ([Disponible en el material suplementario](#)). Aquellas en las que hubo un alto grado de acuerdo

formaron parte directamente del conjunto de recomendaciones finales.

Se realizó un Delphi a 2 rondas. El primer cuestionario recoge 11 recomendaciones que se organizan en 4 bloques: contraindicación de MTX, toxicidad de MTX, adherencia a MTX y estrategias terapéuticas en pacientes con AR que no pueden tomar MTX. Los ítems se formularon como aseveraciones breves e independientes, de modo que fuera posible responder cada uno de ellos mediante una escala Likert que midiera el grado de acuerdo con el enunciado, graduándolo de 1 (absolutamente en desacuerdo) a 5 (absolutamente de acuerdo). Además de esta valoración, el panelista podía aportar comentarios a cada una de los ítems propuestos en base a su práctica clínica habitual o a evidencias científicas. Se realizó un análisis cualitativo y cuantitativo de las respuestas de la primera ronda, tras el cual se envió un segundo cuestionario a los panelistas participantes de la primera ronda, tomando en consideración los resultados globales de la primera, es decir, la opinión del conjunto de panelistas, y la información aportada. Se solicitó la valoración de las 4 recomendaciones con menor grado de acuerdo grupal: mediana ≤ 4 , rango intercuartílico (RI: Q1-Q3) ≥ 2 y grado de acuerdo (≥ 4) $\leq 80\%$ y la formulación de las recomendaciones finales. Además se enviaron los comentarios ofrecidos por los panelistas en la primera ronda, de forma anónima y en formato *verbatim*, reproduciendo exactamente la sentencia, frase o cita.

Formulación de recomendaciones finales

Las recomendaciones finales se formularon a partir de los resultados extraídos de las 5 RS y del consenso Delphi. A cada recomendación se le aplicó su correspondiente nivel de evidencia y el grado de recomendación, utilizando el sistema del SIGN ([disponible en el material suplementario](#)).

Resultados y discusión

El total de recomendaciones formuladas para el manejo clínico del paciente con AR que no puede utilizar MTX es de 18 ([tabla 1](#)).

Contraindicaciones para el uso de metotrexato

El flujograma de selección de las RS que aborda este bloque de recomendaciones puede consultarse en la revisión sistemática 1 del [material suplementario](#). De las 193 citas iniciales se eliminaron las duplicadas (9), quedando un total de 184 citas. Se excluyeron 137 tras la lectura de títulos y 5 tras la lectura del abstract. De las 42 citas restantes, se excluyeron 32 al realizar la lectura de texto completo y se incorporaron 4 a partir de una búsqueda manual. El total de artículos incluidos en la RS fue de 14.

Recomendación 1. Los pacientes con AR no deben iniciar tratamiento con MTX si presentan alteraciones pulmonares sugestivas de patología intersticial, un aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min, leucopenia ($< 3,0 \times 10^9/l$), trombocitopenia ($< 100 \times 10^9/l$) o hipoalbuminemia. Tampoco deben comenzar a utilizar MTX los pacientes que padezcan infección aguda o crónica, hepatopatía viral o consumo abusivo de alcohol.

Resumen de la evidencia. La utilización de MTX incrementa el riesgo de desarrollar patología pulmonar, citopenia celular, infecciones y hepatopatía.

La evidencia científica para decidir si un paciente puede comenzar un tratamiento con MTX no deriva de estudios *ad hoc*, sino que se apoya en la evidencia indirecta de estudios de buena calidad científica en los que se analizan los factores de riesgo para desarrollar toxicidad grave. Los resultados de una RS con metaanálisis (MA) de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con doble ciego¹² indicaron un pequeño incremento en el riesgo de desarrollar patología pulmonar (riesgo relativo (RR): 1,1; IC95%: 1,02-1,19) y patología

pulmonar infecciosa (RR: 1,11; IC95%: 1,02-1,20) en pacientes en tratamiento con MTX vs pacientes con otros FAME o con terapia biológica, aunque no se observó incremento en el riesgo de mortalidad por enfermedad pulmonar (RR: 1,53; IC95%: 0,46-5,01). En este mismo trabajo¹², los pacientes con MTX presentaban un incremento en el riesgo de desarrollar neumonitis (RR: 1,78; IC95%: 1,76-34,72), aunque estos resultados derivan, tan solo, de 4 de los 22 estudios incluidos en la RS y todos los casos de neumonitis son anteriores al año 2002. Los autores informan que las características de los pacientes reclutados en los ECA, antes y después del 2002, podrían ser diferentes y que falta información para valorar adecuadamente los sesgos de selección; por ello, en los pacientes incluidos en los estudios más antiguos la atribución de neumonitis al MTX podría derivar de la presencia de más factores de riesgo para complicaciones pulmonares, y el MA no es concluyente en este punto. En la RS de Salliot y van der Heijde¹³ se analizó la neumonitis por MTX en pacientes incluidos en 21 estudios prospectivos y solo se objetivaron 15 casos de los 3.463 pacientes con AR que recibieron MTX durante 36,5 meses. En la RS de Salliot y van der Heijde¹³, el 5,2% de los 3.463 pacientes analizados mostraron citopenia de una línea celular en los pacientes que recibieron MTX. La actualización del año 2014 de la RS y MA de ECA de López-Olivo et al.¹⁴, que incluye 7 estudios de calidad científica moderada-alta, muestra que un motivo para interrumpir el tratamiento con MTX fue la elevación anormal de las enzimas hepáticas (8% vs 2%; RR: 3,8; IC95%: 1,6-8,8)¹⁵⁻¹⁸. Los pacientes en tratamiento con MTX mostraron un mayor riesgo de elevar enzimas hepáticas que los pacientes con placebo (15% vs 3%; RR: 4,8; IC95%: 2,3-10,0)^{16,19}. El grupo internacional de reumatólogos de la iniciativa 3 E elaboró en 2009²⁰ un conjunto de recomendaciones basadas en la evidencia científica para el uso de MTX en pacientes con enfermedades reumáticas, donde recomiendan realizar un conjunto de pruebas para identificar los factores de riesgo para el desarrollo de toxicidad por MTX cuando un paciente va a iniciar este tratamiento, que incluyen: alanino amino transferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), albúmina, creatinina, hemograma y disponer de una radiografía de tórax realizada durante el año previo al inicio del tratamiento. En este trabajo se recoge el listado de contraindicaciones absolutas para comenzar con MTX en los pacientes incluidos en los ECA en los últimos años: aclaramiento de creatinina inferior a 20 ml/min, leucopenia ($< 3,0 \times 10^9/l$), trombocitopenia ($< 100 \times 10^9/l$), hipoalbuminemia, y en los pacientes que padezcan infección aguda o crónica o hepatopatía viral^{20,21}.

Con toda esta información, el grupo de expertos gradúan la recomendación como «buena práctica clínica» y no se cuestionaría evitar el inicio de tratamiento con MTX en los pacientes con determinados perfiles clínicos.

Recomendación 2. Los pacientes que inician tratamiento con MTX, sin historia conocida de consumo abusivo de alcohol, no deberían sobrepasar las unidades de bebida estándar consideradas como consumo responsable según las autoridades sanitarias.

Resumen de la evidencia. El consumo de alcohol en pacientes en tratamiento con MTX no incrementa los niveles de ALT.

Un MA²² que proporciona resultados de biopsias hepáticas secuenciadas realizadas sistemáticamente a pacientes con AR y artritis psoriásica en tratamiento con MTX concluye que el 3% desarrollaron fibrosis grave o cirrosis tras 55 meses de tratamiento, especialmente en aquellos que consumían más de 100 g de alcohol a la semana. No obstante, estos resultados han de interpretarse con cautela puesto que los autores informan que en algunos pacientes no se disponía de biopsias hepáticas basales. En el estudio de Rajakulendran et al.²³ de 2008, cuyo objetivo es determinar el consumo de alcohol y su influencia en la elevación de ALT en pacientes con AR tratados con leflunomida (LFN) o MTX, no se encontró ningún efecto del consumo de alcohol sobre los niveles de las concentraciones de ALT. No obstante, a pesar de estos resultados, el grupo

Tabla 1
Recomendaciones SER para el manejo de pacientes con artritis reumatoide que no puede tomar metotrexato

	GR	NE	GA \geq 4 (%) ^a
Contraindicación a MTX			
R1. Los pacientes con AR no deben iniciar tratamiento con MTX si presentan alteraciones pulmonares sugestivas de patología intersticial, un aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min, leucopenia ($< 3,0 \times 10^9/l$), trombocitopenia ($< 100 \times 10^9/l$) o hipoalbuminemia. Tampoco deben comenzar a utilizar MTX los pacientes que padezcan infección aguda o crónica, hepatopatía viral o consumo abusivo de alcohol	BPC ^b	–	–
R2. Los pacientes que inician tratamiento con MTX, sin historia conocida de consumo abusivo de alcohol, no deberían sobrepasar las unidades de bebida estándar consideradas como consumo responsable según las autoridades sanitarias	D	4	93,33
R3. En los pacientes con AR en tratamiento con ácido acetilsalicílico a dosis antiinflamatorias no debe usarse MTX, mientras que la asociación con otros fármacos antiinflamatorios puede ser segura	B	2++	–
R4. La administración de MTX no debe interrumpirse durante el periodo perioperatorio en pacientes con AR sometidos a cirugía ortopédica programada	B	2++	–
R5. En los pacientes sometidos a una cirugía mayor diferente a la ortopédica, la decisión de mantener el MTX durante el periodo perioperatorio debe consensuarse con el cirujano, teniendo en cuenta el riesgo global de complicaciones y el tipo de intervención	D	4	84,62
R6. El tratamiento con MTX está contraindicado durante el embarazo y debe recomendarse un método anticonceptivo eficaz en pacientes en edad fértil. En caso de producirse la concepción bajo su exposición, debe interrumpirse el tratamiento inmediatamente	B	2++	–
R7. Ante el deseo gestacional, el tratamiento con MTX debe interrumpirse, al menos 3 meses antes ^c	D	4	100
R8. Ante el deseo de ser padres, sería prudente evitar la exposición preconcepción de MTX en varones como mínimo durante 3 meses	D	4	86,67
R9. Se recomienda la suspensión de MTX durante la lactancia, ya que se excreta a bajas concentraciones en la leche materna	BPC	–	–
Toxicidad a MTX			
R10. En los pacientes con mayor edad o que padecen comorbilidades, el uso del MTX puede producir mayor toxicidad o intolerancia, por lo que sería conveniente ajustar la dosis mediante la realización de controles más frecuentes	D ^b	1+	93,33
R11. En los pacientes con deterioro de la función renal se recomienda iniciar el tratamiento con dosis bajas de MTX. En caso de realizar escalada terapéutica, hacerla de manera más lenta	D ^b	1+	93,33
R12. En los pacientes que estén en tratamiento con MTX oral y presenten síntomas de intolerancia o toxicidad leve, se podría cambiar la vía de administración a vía subcutánea, manteniendo las mismas dosis o reduciéndola hasta la dosis eficaz mínima	B	2++	–
R13. Se recomienda la prescripción de al menos 5 mg de ácido fólico a la semana en pacientes que inician tratamiento con MTX	A	1+	–
R14. Sería recomendable que se llevaran a cabo estudios de desarrollo y validación de cuestionarios o escalas que evalúen la intolerancia a MTX	D	4	100
Falta de adherencia a MTX			
R15. Se recomienda habilitar estrategias para asegurar o reforzar la adherencia al MTX, ya que una buena adherencia al medicamento se asocia a corto plazo con un mejor control de la enfermedad	C	3	80
R16. Sería recomendable desarrollar y validar instrumentos para medir la adherencia al tratamiento con MTX en los pacientes con AR	D	2+	100
Estrategias terapéuticas			
R17. En los pacientes con AR activa que no puedan tomar MTX por contraindicación, toxicidad o intolerancia, podrían utilizarse otros FAME convencionales, fundamentalmente LFN o SSZ	D	4	100
R18. En pacientes con AR activa que presentan contraindicación, intolerancia o circunstancias que desaconsejan la utilización de MTX, se puede utilizar tratamiento biológico en monoterapia. En este caso, se puede considerar como opción preferente el TCZ	B	1+	–

AR: artritis reumatoide; BPC: buena práctica clínica; FAME: fármacos modificadores de la enfermedad; GA: grado de acuerdo; GR: grado de recomendación; LFN: leflunomida; MTX: metotrexato; NE: nivel de evidencia; SSZ: sulfasalazina; TCZ: tocilizumab.

^a El GA solo se muestra para las recomendaciones que se consensuaron mediante encuesta tipo Delphi.

^b Recomendación formulada teniendo en cuenta evidencia indirecta de buena calidad científica.

^c A pesar de que hay un estudio de buena calidad científica que muestra que la exposición preconcepción no incrementa el riesgo de abortos espontáneos, los autores concluyen que son necesarios más estudios que confirmen estos hallazgos, por lo que el grupo de expertos recomiendan tener una actitud prudente interrumpiendo el tratamiento con MTX antes de la concepción.

El consumo abusivo de alcohol corresponde a aquel que exceda el límite establecido como uso responsable por las autoridades sanitarias.

de expertos considera que es preciso que se lleven a cabo estudios con diseños más sólidos que permitan confirmar estos datos, ya que proceden de estudios de baja calidad, como encuestas.

Recomendación 3. En los pacientes con AR en tratamiento con ácido acetilsalicílico a dosis antiinflamatorias no debe usarse MTX, mientras que la asociación con otros fármacos antiinflamatorios puede ser segura.

Resumen de la evidencia. La combinación de MTX con ácido acetilsalicílico a dosis antiinflamatorias produce alteraciones de la función hepática y renal, mientras que la combinación con otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE) a dosis estándar puede ser segura.

Respecto a la interacción con otros medicamentos, una RS que incluye 17 ECA y estudios no aleatorizados²⁴ donde se analiza la seguridad de los AINE en pacientes con AR en tratamiento con MTX concluye que el tratamiento combinado con ácido acetilsalicílico a

dosis antiinflamatorias no debería emplearse, ya que se han informado alteraciones de la función hepática y renal, mientras que la combinación con otros antiinflamatorios a dosis estándar puede ser segura. La mayoría de estudios incluidos en la RS de Colebatch et al.²⁴ cuentan con un nivel de calidad científica baja-moderada, y en ninguno de estos trabajos se identificó la combinación de MTX y paracetamol, aunque los expertos consideran que esta puede ser segura.

Recomendación 4. La administración de MTX no debe interrumpirse durante el periodo perioperatorio en pacientes con AR sometidos a cirugía ortopédica programada.

Recomendación 5. En los pacientes sometidos a una cirugía mayor diferente a la ortopédica, la decisión de mantener el MTX durante el periodo perioperatorio debe consensuarse con el cirujano, teniendo en cuenta el riesgo global de complicaciones y el tipo de intervención.

Resumen de la evidencia. La utilización de MTX durante el periodo de cirugías programadas ortopédicas mantiene el control de la AR y no incrementa el riesgo de complicaciones posquirúrgicas.

Respecto a la interrupción del MTX en el periodo perioperatorio de cirugía ortopédica programada, la RS de ECA y estudios de cohortes de alta calidad, de Loza et al.²⁵, llevada a cabo en 2009 en pacientes con AR, concluye que administrar MTX a dosis bajas (≤ 10 mg/semana) es seguro durante el periodo perioperatorio y mantiene el control de la enfermedad, al menos en los pacientes sin complicaciones. Grennan et al.²⁶ demostraron en 2001 que mantener el MTX a cualquier dosis antes de una cirugía o interrumpirlo no se asoció a un incremento de complicación posquirúrgica (OR: 1,15; IC 95%: 0,34-1,40). Resultados similares se observaron en el trabajo de Sany et al.²⁷, en el que no se encontraron diferencias significativas en el desarrollo de infección de la herida quirúrgica (19% en el grupo que discontinuó tratamiento vs 13% en el grupo que lo mantuvo).

Recomendación 6. El tratamiento con MTX está contraindicado durante el embarazo y debe recomendarse un método anticonceptivo eficaz en pacientes en edad fértil. En caso de producirse la concepción bajo su exposición, debe interrumpirse el tratamiento inmediatamente.

Recomendación 7. Ante el deseo gestacional, el tratamiento con MTX debe interrumpirse, al menos 3 meses antes.

Resumen de la evidencia. La exposición materna a MTX (≤ 30 mg/semana) durante la posconcepción incrementa el riesgo de aborto espontáneo; sin embargo, no parece que aumente el riesgo de teratogenicidad. La exposición materna preconcepción de MTX (≤ 30 mg/semana) no incrementa el riesgo de aborto espontáneo.

Según la Guía elaborada por the British Society for Rheumatology y British Health Professionals in Rheumatology para la prescripción de fármacos durante el embarazo y la lactancia en pacientes con enfermedades reumatológicas²⁸, el riesgo en el embarazo asociado al MTX es dosis-dependiente (riesgo alto: > 20 mg/semana; riesgo bajo: ≤ 20 mg/semana). En general, la dosis de MTX para el tratamiento de enfermedades reumatológicas es baja, sin que se observen efectos teratogénicos asociados al MTX cuando se emplean dosis inferiores a 10 mg/semana, aunque el número de casos a partir de los cuales se obtuvo esta información es aún demasiado pequeño para establecer la dosis semanal de MTX a utilizar con seguridad. En el estudio de cohortes prospectivo con bajo riesgo de sesgo, recientemente publicado por Weber-Schoendorfer et al.²⁹, se observó que las pacientes con exposición posconcepcional a MTX (≤ 30 mg/semana) incrementaron en 2,1 veces el riesgo de desarrollar un aborto espontáneo (hazard ratio [HR] ajustado: 2,1; IC 95%: 1,3-3,2) respecto al grupo de pacientes pareado por patología, y 2,5 veces respecto al grupo de mujeres sin enfermedad autoinmune (HR ajustado: 2,5; IC 95%: 1,4-4,3). En este trabajo también se evaluó el riesgo de aborto espontáneo en las pacientes, solo con exposición preconcepción, y no se objetivó un incremento estadísticamente significativo en comparación con los otros 2 grupos: pareado por enfermedad y sin patología autoinmune, respectivamente (HR ajustado: 0,8; IC 95%: 0,4-1,4, y HR ajustado: 1,3; IC 95%: 0,6-3,0). En cuanto a las malformaciones al nacimiento, se observó un incremento significativo de los defectos mayores en el grupo de mujeres expuestas a MTX posconcepción vs al grupo sin enfermedades autoinmunes (6,6% vs 2,9%) (OR ajustado: 3,1; IC 95%: 1,03-9,5). Tras ajustar por variables confusoras, el tratamiento con FAME convencionales y/o glucocorticoesteroides no incrementará el riesgo de desarrollar teratogenicidad (OR ajustado: 1,2; IC 95%: 0,4-4,1). En el estudio de Martínez-López et al.³⁰ de 2009, una RS que incluye 6 artículos (series de casos y encuestas a médicos y pacientes) cuyo objetivo fue analizar la seguridad de MTX en la AR sobre el sistema reproductor (fertilidad, embarazo y lactancia), los autores concluyen que ante la baja calidad científica disponible no está claro que el aborto inducido sea mejor opción que continuar con el embarazo e insisten en la necesidad de diseñar estudios que confirmen

los hallazgos obtenidos. Con esta información, el grupo de expertos recomiendan tener una actitud prudente interrumpiendo el tratamiento con MTX antes de la concepción.

Recomendación 8. Ante el deseo de ser padres, sería prudente evitar la exposición preconcepción de MTX en varones como mínimo durante 3 meses.

Resumen de la evidencia. La exposición paterna a bajas dosis de MTX preconcepción (≤ 30 mg/semana en los 3 meses previos a la concepción) no se asocia ni a un incremento de abortos espontáneos ni de defectos mayores al nacimiento.

En el caso de los varones en tratamiento con MTX no existe evidencia científica de alta calidad que haya podido relacionar este fármaco a dosis bajas con infertilidad del varón o anomalías durante la gestación o el desarrollo fetal³¹. Tampoco hay ninguna evidencia que soporte que la fertilidad masculina, bajo la exposición, es absolutamente normal. Solo se ha recuperado un estudio con diseño de cohortes prospectivo³² en el que se confirma que la exposición paterna a bajas dosis de MTX preconcepción (≤ 30 mg/semana en los 3 meses previos a la concepción) no se asocia a un incremento de abortos espontáneos o defectos mayores al nacimiento. No obstante, estos resultados deben interpretarse con cautela, puesto que el tamaño muestral no fue suficiente para detectar el efecto de la exposición paterna en el feto, incluyendo malformaciones o alteraciones genéticas. Otra limitación del estudio es que los resultados no se ajustaron por posibles factores de confusión paternos como la edad, el consumo de tabaco, alcohol, drogas o exposiciones ocupacionales.

Con estos datos, el grupo elaborador de las recomendaciones recomienda que se tenga una actitud prudente en la exposición preconcepcional en los varones en tratamiento con MTX.

Recomendación 9. Se recomienda la suspensión de MTX durante la lactancia, ya que se excreta a bajas concentraciones en la leche materna.

Resumen de la evidencia. El MTX se excreta en bajas concentraciones en la leche materna.

No hay estudios con alta calidad científica que examinen la seguridad de la lactancia en las pacientes en tratamiento con MTX³³, pero puesto que se ha observado que el MTX puede excretarse en bajas concentraciones en la leche materna, el grupo de expertos del presente trabajo consideran una buena práctica clínica retirar el MTX durante la lactancia.

Toxicidad del metotrexato

El proceso de selección de los artículos se refleja en la revisión sistemática 2 del [material suplementario](#). Se leyeron los títulos de las 890 referencias seleccionadas inicialmente y se excluyeron 99 artículos que estaban duplicados en las 3 bases de datos. Se eliminaron 517 por no responder al objetivo o por no cumplir los criterios de selección de la población de estudio. Se leyeron 274 abstracts completos y se excluyeron 254 por no ser adecuados ni la intervención ni el comparador, o por ser revisiones narrativas. De los 20 artículos que se leyeron íntegramente se excluyeron 12, por no ser adecuado el comparador. Se leyeron 2 artículos tras búsqueda manual que no se incluyeron, finalmente, por no ser el comparador adecuado o no responder al objetivo de la revisión. El número de artículos incluidos en la RS fue de 8.

Recomendación 10. En los pacientes con mayor edad o que padecen comorbilidades, el uso del MTX puede producir mayor toxicidad o intolerancia, por lo que sería conveniente ajustar la dosis mediante la realización de controles más frecuentes.

Recomendación 11. En los pacientes con deterioro de la función renal se recomienda iniciar el tratamiento con dosis bajas de MTX. En caso de realizar escalada terapéutica, hacerla de manera más lenta.

Resumen de la evidencia. La exposición a MTX produce afectación pulmonar (patología intersticial), elevación de las enzimas hepáticas,

infecciones no graves, estomatitis, aftas orales, alopecia y malestar gastrointestinal. El tratamiento con MTX muestra mayor control de la enfermedad y más riesgo de interrupción por toxicidad que cuando se utiliza placebo. Al comparar con otros FAME, la tasa de interrupción del MTX es similar o inferior a la de LFN, SSZ, D-penicilamina y sales de oro y superior a la hidroxicloquina.

Las recomendaciones se han formulado teniendo en cuenta la evidencia científica indirecta de buena calidad, ya que no se han encontrado trabajos en los que la población de estudio fueran pacientes con características sociodemográficas y clínicas específicas, como mayores de edad o grupos de pacientes con determinadas comorbilidades. En este caso, a diferencia de las recomendaciones formuladas en el bloque de contraindicación a MTX, no imposibilita que el paciente comience a utilizar el MTX, pero sí que se adopte una actitud más conservadora.

En un reciente estudio de la fundación Cochrane¹⁴ se hace una RS con MA para evaluar la eficacia y los efectos adversos del MTX comparado con placebo durante un periodo de estudio de 12 a 52 semanas, donde se concluye que el MTX a dosis de 5-25 mg a la semana demostró un beneficio clínico y estadístico respecto a placebo, aunque los pacientes con MTX tienen 2 veces más riesgo de interrumpirlo por RAM en comparación con el grupo placebo (16% vs 8%; RR: 2,1; IC 95%: 1,3-3,3)^{15,16}. La tasa de RAM globales fue 3 veces superior en el grupo con MTX vs el grupo placebo (45% vs 15%; RR: 3,0; IC 95%: 1,4-6,4)^{15,16}, pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al estratificar por RAM graves (3% vs 2%; RR: 1,44; IC 95%: 0,36-5,74)^{17,18}. Otros RAM frecuentes en pacientes con MTX fueron la estomatitis y las úlceras orales (9% vs 4%; RR: 2,0; IC 95%: 1,0-4,0), las infecciones (49% vs 35% RR: 1,3; IC 95%: 1,0-1,6), siendo las más comunes infecciones de vías respiratorias altas, bronquitis y neumonías. La alopecia (6% vs 1%; RR: 6,51; IC 95%: 1,20-35,33)^{16,18} y el malestar gastrointestinal (9% vs 4%; RR: 2,20; IC 95%: 1,03-4,68)^{18,19} también fueron más frecuentes en pacientes en tratamiento con MTX.

En otros estudios en los que el comparador no fue un placebo sino otros FAME, la tasa de interrupción fue menor en los pacientes con MTX, excepto cuando se comparaba con hidroxicloquina (HCQ). Salliot y van der Heijde¹³ publicaron en 2009 una RS que incluye estudios de cohortes y otros de baja calidad para evaluar la seguridad del MTX en monoterapia a largo plazo en pacientes con AR (12,7 años de tratamiento), donde demuestran que la tasa de interrupción del MTX por toxicidad (10-37%) es menor que la observada en los pacientes en tratamiento con sulfasalazina (SSZ) (17-52%), D-penicilamina (24-55%) y sales de oro (22-64%), pero mayor que en pacientes con HCQ (10-14%). Hay 3 ECA de buena calidad que comparan el MTX con LFN en pacientes con AR. En el ECA de Emery et al.³⁴, de 2 años de seguimiento, los autores concluyen que no existen diferencias entre ambos fármacos, tanto en el porcentaje de RAM como en la tasa de retiradas. El ECA de Cohen et al.³⁵, también realizado durante un periodo de 2 años, describe los RAM conocidos para MTX, y concluye que el perfil de seguridad es similar y aceptable en ambos grupos, aunque la tasa de interrupción por LFN fue mayor. El tercer ECA, de un año de duración, que compara LFN con MTX³⁶, describe las RAM y concluye que la tasa de RAM fue similar en los 2 grupos y que estos fueron leves, aunque se usaron dosis bajas de MTX y el tamaño muestral fue limitado.

En cuanto a los RAM del MTX, en la RS de Salliot y van der Heijde¹³ las infecciones se presentaron en el 8,3% de los pacientes de los 6 estudios incluidos en la RS (duración de tratamiento, 3 años). Los autores concluyen que el MTX no parece ser un factor de riesgo para infecciones en general, para las graves (incluida la de herpes zoster) ni para las posquirúrgicas de prótesis de rodilla o cadera.

Respecto a la toxicidad hepática, la elevación de enzimas hepáticas fue el segundo RAM más frecuente después de las alteraciones gastrointestinales en los pacientes con MTX. Los resultados de 27

estudios prospectivos que evaluaron a 3.808 pacientes con AR que recibieron dosis bajas de MTX (10,5 mg/semana) durante un promedio de 55,8 meses demostraron que el 20,2% de los pacientes (769) presentaron al menos un episodio de elevación de enzimas hepáticas, el 12,9% tuvieron elevación de enzimas por encima de 2 veces el límite superior y el 3,7% tuvieron que retirar el tratamiento por toxicidad hepática.

El ECA de Genovese et al.³⁷, donde se compara el MTX (20 mg/semana) vs tratamiento con etanercept (ETN) (25 mg/semana), con una duración de 2 años de seguimiento, se describen los efectos ya conocidos del MTX y se demuestra que los pacientes con MTX presentaron un mayor porcentaje de RAM (náuseas, alopecia y úlceras orales). Además, se produjeron 2 casos de neumonitis en el grupo tratado con MTX. En el ECA de Edwards et al.³⁸, donde se compara rituximab (RTX) en 3 brazos con MTX, los autores se refieren fundamentalmente a las RAM atribuibles a RTX y concluyen que no hay diferencias, aunque la tasa de infecciones graves es mayor en los grupos de RTX. Por último, el ECA publicado por Jones et al.³⁹ compara MTX vs tocilizumab (TCZ) durante 24 semanas. Las RAM del MTX son las ya descritas y no hubo diferencias en cuanto a seguridad entre los 2 grupos, aunque los autores concluyen que el TCZ fue más eficaz.

Recomendación 12. En los pacientes que estén en tratamiento con MTX oral y presenten síntomas de intolerancia o toxicidad leve se podría cambiar la vía de administración a vía subcutánea, manteniendo las mismas dosis o reduciéndola hasta la dosis eficaz mínima.

Resumen de la evidencia. Comenzar con dosis más bajas de MTX, realizar escalamientos terapéuticos más lentos y cambiar la vía de administración, pasando de vía oral a vía subcutánea, son estrategias terapéuticas que permiten disminuir la toxicidad del MTX.

Tres ECA⁴⁰⁻⁴² han demostrado que la eficacia y la toxicidad del MTX es dosis-dependiente. Así, comenzar con dosis de 12,5-20 mg/semana vs 5-10 mg/semana muestra mayor eficacia en el primer grupo, con un significativo incremento de la toxicidad⁴¹. Utilizar dosis de inicio de 25 mg/semana vs 15 mg/semana resulta más efectivo, pero se asocia una mayor toxicidad⁴⁰. Por otra parte, realizar escaladas terapéuticas rápidas, de 5 mg/mes a 25-30 mg/semana, se asoció con una mayor eficacia pero también mostró mayor toxicidad, en comparación con escaladas más lentas de 5 mg/3 meses⁴². En cuanto a la vía de administración, varios estudios retrospectivos sugieren que la utilización de MTX por vía parenteral está asociada a una mayor eficacia y una menor toxicidad gastrointestinal en comparación con la administración oral^{43,44}, lo cual podría deberse a la mayor biodisponibilidad de la vía parenteral^{45,46}. El único ECA de 2008⁴⁷ que compara MTX administrado vía oral vs subcutánea (15 mg/semana) demostró una mayor eficacia clínica en los pacientes que utilizaron el MTX subcutáneo pero también presentaron un mayor porcentaje de interrupción por toxicidad.

Recomendación 13. Se recomienda la prescripción de al menos 5 mg de ácido fólico a la semana en pacientes que inician tratamiento con MTX.

Resumen de la evidencia. La administración de ácido fólico en pacientes en tratamiento con MTX reduce los efectos secundarios del MTX.

Una RS de ECA publicada por Shea et al.⁴⁸ en 2013, que incluye 6 estudios con 624 pacientes con AR, demuestra que la administración exógena de folatos (ácido fólico o ácido folínico ≤ 7 mg/semana) reduce en un 26% la incidencia de efectos gastrointestinales como náuseas, vómitos o dolor abdominal (RR: 0,74; IC 95%: 0,59-0,92). También reduce la elevación de enzimas hepáticas en un 76,9% (RR: 0,23; IC 95%: 0,15-0,34) y la interrupción del MTX por cualquier causa (RR: 0,39; IC 95%: 0,28-0,53). Se analizó la incidencia de estomatitis y úlceras orales, y aunque se objetivó una tendencia descendente no alcanzó significación estadística (RR: 0,72; IC 95%: 0,49-1,06). El grupo internacional de reumatólogos en

la iniciativa 3E²⁰ incluye entre sus recomendaciones para la utilización de MTX en pacientes con enfermedades reumatológicas prescribir al menos 5 mg/semana de ácido fólico^{49,50} para reducir la toxicidad del MTX.

Recomendación 14. Sería recomendable que se llevaran a cabo estudios de desarrollo y validación de cuestionarios o escalas que evalúen la intolerancia a MTX.

Resumen de la evidencia: No se han identificado estudios de diseño y validación de escalas o cuestionarios para evaluar la toxicidad del MTX en pacientes con AR.

Falta de adherencia terapéutica del metotrexato

De un total de 258 artículos seleccionados inicialmente para la RS, se excluyeron los duplicados (28) y aquellos que tras la lectura del título (102) y de los resúmenes (118) no respondían a la pregunta de investigación. Se excluyeron 3 artículos tras la lectura a texto completo y se incluyeron 3 artículos tras búsqueda manual. El total de artículos incluidos en la revisión fue de 10. El flujograma de selección de artículos se presenta en la revisión sistemática 3 del [material suplementario](#).

Recomendación 15. Se recomienda habilitar estrategias para asegurar o reforzar la adherencia al MTX, ya que una buena adherencia al medicamento se asocia a corto plazo con un mejor control de la enfermedad.

Resumen de la evidencia. Una buena adherencia al tratamiento con MTX se asocia a corto plazo con mejores resultados de Disease Activity Score 28 (DAS28) y Health Assessment Questionnaire (HAQ) y valores más bajos de proteína C reactiva (PCR).

Uno de los principales motivos de falta de adherencia o interrupción del tratamiento con MTX es el desarrollo de reacciones adversas asociadas al medicamento.

En cuanto a la evaluación de la adherencia y la repercusión en el control de la enfermedad, de los 10 artículos incluidos en la RS, 8 abordaron esta relación⁵¹⁻⁵⁷, aunque todos ellos presentaron alto riesgo de sesgo o son estudios no analíticos, como series de casos. El estudio de Waimann et al.⁵⁶ es una serie de casos en la que estudiaron a 201 pacientes con AR establecida en tratamiento con glucocorticoesteroides y/o FAME durante 2 años. Un total de 107 pacientes aceptaron la monitorización mediante Medication Event Monitoring System (MEMS) y 94 solo admitieron el cuestionario Compliance Questionnaire Rheumatology (CQR). Aunque el objetivo primario fue valorar la adherencia tras implementar un dispositivo electrónico que recuerde la toma del medicamento, de forma secundaria también se exploraron sus condicionantes y consecuencias. Los autores observaron que una buena adherencia a los FAME (el 81% tomaba MTX) se asoció con valores más bajos del índice DAS28 a los 24 meses ($r = -0,26$, $p = 0,01$) con independencia de la edad, sexo, duración de la AR, dosis acumulada de prednisona y número de FAME sintéticos o biológicos empleados. Los autores concluyen que estos pacientes presentaron niveles más bajos de DAS28 a lo largo de todo el estudio y tuvieron una menor progresión radiológica que los no adherentes, aunque la significación estadística se perdió a los 24 meses. Los resultados de este estudio han de interpretarse con cautela, puesto que el diseño cuenta con importantes limitaciones, ya que no se estima el tamaño muestral ni se hace un análisis de las pérdidas. Por otra parte, la población de estudio presenta características sociodemográficas muy concretas, como es un nivel socioeconómico bajo, lo que no lo hace representativo de la población diana del presente trabajo.

En 2010, Contreras-Yáñez et al.⁵³, en una serie de casos con 112 pacientes con AR reciente, evaluaron el efecto de una toma persistente de FAME (valorada con una entrevista estructurada) sobre variables de desenlace. Los autores observaron que la toma persistente se asoció a unos resultados favorables mantenidos en

Patient-Reported Outcomes of functioning and quality of life (PRO): Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI), SF-36, HAQ, escala visual analógica (EVA: dolor y general, rigidez matinal y fatiga), PHYRO (DAS28 y EVA médico) y LARO (PCR y velocidad de sedimentación glomerular [VSG]) en comparación con los pacientes no persistentes. Por otro lado, en los modelos de Cox, las variables que predijeron mejor una toma sostenida de FAME fueron los componentes de PRO (todos menos la fatiga), PHYRO y LARO (solo la PCR). La población de estudio no es representativa de aquella a la que va orientado el presente trabajo, ya que son AR de inicio reciente.

Recomendación 16. Sería recomendable desarrollar y validar instrumentos para medir la adherencia al tratamiento con MTX en los pacientes con AR.

Resumen de la evidencia. El cuestionario CQR predice con exactitud el cumplimiento de la toma y la dosificación correcta de los FAME en los pacientes con AR.

En relación con los instrumentos de evaluación de la adherencia al tratamiento con MTX validados para la AR, el único método validado es el CQR, aunque ha sido poco utilizado entre los estudios recuperados. Los otros métodos más usados se basan en entrevistas estructuradas o cuestionarios locales y recuento de fármacos retirados de farmacia cuando se tiene acceso a las bases de datos farmacéuticas. De Klerk et al.⁵⁸ estudiaron una cohorte prospectiva de diferentes patologías (81 AR, 17 polimialgia reumática y 29 gota) y terapias antirreumáticas para validar el CQR, tomando como patrón de referencia el MEMS a lo largo de 6 meses. Los autores observaron que los ítems de CQR predicen con exactitud el cumplimiento de las tomas y la dosificación correcta, siendo más específico para detectar bajo cumplimiento de tomas ($\leq 80\%$) y más sensible para la dosificación incorrecta ($\leq 80\%$). El estudio es de buena calidad científica pero no se ha especificado la estimación del tamaño muestral ni si se han tenido en cuenta las pérdidas.

Estrategias terapéuticas en pacientes con artritis reumatoide que no pueden utilizar metotrexato

El total de artículos recuperados sobre FAME como estrategia terapéutica para el manejo de pacientes que no pueden tomar MTX fue de 500, tras eliminar 20 duplicados de las tres bases de datos. Se excluyeron 492 tras la lectura del resumen y 8 tras la lectura a texto completo (el flujograma de selección de artículos está disponible en el [material suplementario](#): revisión sistemática 4). Se recuperó tras una búsqueda manual las Recomendaciones SER⁵⁹ sobre terapias biológicas en pacientes con AR.

Recomendación 17. En los pacientes con AR activa que no puedan tomar MTX por contraindicación, toxicidad o intolerancia, podrían utilizarse otros FAME convencionales, fundamentalmente LFN o SSZ.

Resumen de la evidencia. La LFN, principalmente, o la SSZ pueden ser comparables en eficacia a MTX.

Ante la ausencia de artículos incluidos tras la selección de los trabajos recuperados a partir de la búsqueda bibliográfica, y tomando como referencia las Recomendaciones SER sobre terapias biológicas en pacientes con AR⁵⁹ donde se concluyen que la LFN, especialmente, o la SSZ pueden ser comparables en eficacia a MTX, los autores del presente trabajo han decidido que esta formará parte del cuerpo de la evidencia para la elaboración de estas recomendaciones.

El proceso de selección de los artículos que aborda la terapia biológica se refleja en la revisión sistemática 5 del [material suplementario](#). De las 483 citas iniciales, se eliminaron las duplicadas en las 3 bases de datos³⁸, quedando un total de 445 citas. Se excluyeron 249 tras la lectura de título y 161 tras la lectura del resumen. Finalmente, de estas 35 citas restantes se excluyeron 12 tras la lectura del texto completo. El total de artículos incluidos en la RS fue de 23.

Recomendación 18. En pacientes con AR activa que presentan contraindicación, intolerancia o circunstancias que desaconsejan la utilización de MTX se puede utilizar tratamiento biológico en monoterapia. En este caso, se puede considerar como opción preferente el TCZ.

Resumen de la evidencia. La monoterapia con TCZ es más eficaz que la monoterapia con MTX. La monoterapia con TCZ tiende a presentar mejores respuestas que la monoterapia con ADL. En monoterapia, TCZ presenta respuestas similares a terapia combinada TCZ + MTX, a diferencia de los anti-TNF, que siempre presentan mejor respuesta cuando se combinan con MTX.

Es habitual en reumatología iniciar la administración de fármacos biológicos en asociación con MTX⁶⁰, ya que la información científica disponible así lo aconseja al demostrar una mayor eficacia y potenciación de su efecto. Además, la ficha técnica de muchas terapias biológicas (infliximab [INF], golimumab [GL], adalimumab [ADL], RTX, abatacept [ABT]) recomienda el uso combinado con MTX en AR^{38,61-66}. Las razones para esto son variadas: a) el MTX *per se* reduce la inflamación articular y frena la progresión radiológica⁶⁷; b) aumenta la biodisponibilidad del fármaco biológico⁶⁸; c) disminuye la formación de anticuerpos contra el agente biológico^{69,70}, y d) disminuye la formación de autoanticuerpos antinucleares⁷¹.

En pacientes que precisan un biológico y que presentan contraindicación, intolerancia o circunstancias que aconsejan la no utilización de MTX, quedan 2 alternativas: utilizar el tratamiento biológico en monoterapia o combinarlo con otro FAME distinto del MTX⁷².

El uso de un biológico en monoterapia está definido por el cumplimiento de 3 propiedades: ser superior a placebo, al menos comparable a MTX/otro FAME y similar a la combinación con FAME. Además, el agente biológico debe tener un buen perfil de tolerabilidad y la duración de su efecto terapéutico debe ser mantenida en el tiempo⁶⁰.

Con relación a los distintos fármacos biológicos, el tocilizumab (TCZ) es el biológico cuyo uso en monoterapia para el tratamiento de la AR está más extensamente analizado, demostrándose que:

El uso de TCZ en monoterapia es más eficaz que el tratamiento en monoterapia con MTX/otros FAME sintéticos (incluyendo SSZ, bucilamina y D-penicilamina)^{73,74}. Los ensayos clínicos SATORI⁷⁵ y AMBITION³⁹ demuestran que el tratamiento con TCZ en monoterapia proporciona respuestas ACR20, 50 y 70 superiores al tratamiento con MTX en monoterapia; además, en el estudio AMBITION³⁹ se demuestra que las respuestas se mantienen en el tiempo. El objetivo de este estudio fue comparar la eficacia de TCZ a dosis de 8 mg/kg, administrado por vía intravenosa, con el tratamiento con MTX en pacientes adultos con AR activa, sin fallo previo a MTX u otros biológicos. La mayoría de los enfermos incluidos fueron AR precoces (>40% tenían menos de 2 años) y MTX-naive (alrededor del 66%), y el tratamiento con TCZ no fue inferior al tratamiento con MTX con relación a la eficacia clínica (ACR20) a las 24 semanas de seguimiento. El estudio SAMURAI^{76,77} confirmó que el TCZ administrado en monoterapia es superior al tratamiento con FAME para disminuir la progresión del daño radiológico, incluso en pacientes con mal pronóstico.

Al contrario de lo que sucede con los agentes anti-factor de necrosis tumoral alfa (TNF α)⁷⁸, la terapia combinada de TCZ con MTX no siempre es superior al TCZ en monoterapia, en pacientes con AR con respuesta inadecuada al MTX^{74,79-81}. En el estudio ACT-RAY⁸¹, un grupo de pacientes con AR y con respuesta inadecuada a MTX fueron aleatorizados para recibir TCZ (8 mg/kg/mes), por vía intravenosa, asociado al MTX, previamente o en monoterapia. A las 24 semanas de tratamiento no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pacientes con un valor del índice DAS 28 <2,6 entre ambos grupos.

La proporción de pacientes con anticuerpos neutralizantes fue similar entre los pacientes que seguían el tratamiento en monoterapia (4,4%) y los que recibían la terapia combinada (3,7%). En el estudio de práctica clínica habitual y farmacovigilancia ACT-STAR⁸² se encontró que la mejoría era similar entre ambos grupos (monoterapia con TCZ y terapia combinada [TCZ junto con FAME]). En el estudio STREAM⁸³ se comprobó que el tratamiento con monoterapia con TCZ no se asociaba a un descenso de la respuesta clínica a lo largo del seguimiento; las respuestas ACR y el índice DAS 28 se mantuvieron estables tras 5 años de tratamiento en monoterapia. En el estudio ADACTA⁸⁴ se comparó la eficacia de TCZ (8 mg/kg/mes) vs ADL (40 mg/2 semanas), ambos en monoterapia, en pacientes intolerantes a MTX. Los sujetos incluidos en el estudio tenían una AR con una media de duración de 7 años y no habían recibido tratamiento biológico previo. El descenso del índice DAS 28 desde la semana basal a la semana 24 fue superior en el grupo de pacientes que recibieron TCZ.

Varias RS de ECA han confirmado^{73,85,86} que el tratamiento con TCZ en monoterapia proporciona mejores respuestas ACR20, 50 y 70 que el tratamiento únicamente con MTX. Un MA de 6 estudios realizados en población japonesa y sus respectivas extensiones abiertas confirman unas respuestas ACR20 (91,3%), 50 (73%) y 70 (51,3%) y una remisión (determinada por el índice DAS 28 [59,7%]) mantenidas tras monoterapia con TCZ durante 5 años⁸⁷. Otro MA reciente demuestra que cuando se usa el TCZ en monoterapia se objetiva una eficacia superior a la observada con el tratamiento anti-TNF α en monoterapia y una eficacia similar al tratamiento con TCZ asociado a MTX⁷⁴.

Una RS Cochrane^{73,85} afirma que el tratamiento con TCZ en monoterapia es superior a la monoterapia con MTX en la mejora del control clínico de la AR (ACR20 y 50, remisión DAS 28). El TCZ en monoterapia tiene 1,45 veces más probabilidad de conseguir que no progrese radiológicamente la enfermedad, y es beneficiosa para reducir la actividad clínica de la AR, especialmente en pacientes con AR que no han recibido previamente MTX y en aquellos con respuesta inadecuada a este fármaco.

Existen estudios que analizan el tratamiento con antagonistas del TNF α utilizados en monoterapia. Con relación al ADL, se ha observado que su uso en monoterapia y en diferentes regímenes posológicos es superior al placebo en pacientes con AR y una respuesta inadecuada a FAME⁸⁸. El tratamiento con ADL en monoterapia ha demostrado tener la misma eficacia clínica que el tratamiento con MTX, aunque se asocia a un mayor efecto sobre la detención del daño radiológico⁸⁹. Los pacientes con baja actividad de la enfermedad al final de los ensayos clínicos que recibieron ADL en monoterapia mantuvieron en las extensiones abiertas después de 6 años un buen control de la enfermedad y una progresión radiológica mínima⁸⁹. Sin embargo, tanto en la AR de reciente comienzo como en la AR establecida con respuesta inadecuada a FAME, en general, la monoterapia con ADL es menos eficaz. La combinación más efectiva es ADL con MTX⁶¹, seguida de ADL junto con antimaláricos y, por último, ADL más LFN⁹⁰.

Los estudios que analizan el tratamiento con ETN en monoterapia demuestran resultados similares. En el estudio ERA, realizado en pacientes con AR de menos de 3 años de evolución y naive a MTX, se observó que el tratamiento con ETN en monoterapia presentaba ventajas en la detención de la progresión del daño radiológico; la monoterapia de ETN con 25 mg, por vía subcutánea (2 veces por semana), es significativamente superior que el MTX en el control de los signos y síntomas de la AR, pero solo a los 2 años del seguimiento^{37,91}. En el ECA TEMPO⁹² se incluyeron pacientes con una duración media de la enfermedad de 6 años. Aunque algunos índices clínicos y radiológicos demostraron una evolución más favorable con la monoterapia con ETN que con MTX, la rama de tratamiento más eficaz fue la terapia de ETN en combinación con MTX, claramente superior a la monoterapia con ETN⁹³.

En el estudio abierto ADORE⁹⁴ se observó que a las 16 semanas de tratamiento el efecto del tratamiento con ETN en monoterapia era muy similar al efecto de la combinación de ETN más MTX. El estudio observacional de registro abierto RADIUSII también objetivó una respuesta similar entre el tratamiento con ETN en monoterapia y la terapia combinada de ETN y MTX, evaluada mediante la medida de la remisión *Clinical Disease Activity Index* (CDAI)⁹⁵.

El tratamiento con golimumab (GL) no está aprobado para su uso en monoterapia. No obstante, existen diversos estudios que demuestran que la eficacia clínica de GL intravenoso es comparable a la eficacia clínica de MTX. Sin embargo, la terapia combinada GL y MTX ha demostrado ser más eficaz que el GL en monoterapia^{96,97}. Los pacientes que reciben monoterapia con INF para la AR tienen una menor supervivencia del fármaco y más acontecimientos adversos que los pacientes que reciben INF combinado con MTX^{78,98}. La monoterapia con certolizumab pegol (CTZ) fue superior que el placebo en el estudio FAST4WARD⁹⁹, y similar al tratamiento concomitante con FAME en el REALISTIC⁸², independientemente del agente anti-TNF α usado previamente. La monoterapia con otros agentes biológicos no inhibidores del TNF α , distintos del TCZ, no ha sido investigada exhaustivamente, aunque existen algunos estudios que evalúan la eficacia clínica del tratamiento con ABT (ARRIVE) y RTX en monoterapia¹⁰⁰.

Los datos disponibles indican^{74,101,102} que el tratamiento con los agentes anti-TNF α , el ABT y el TCZ utilizados en combinación con MTX tienen respuestas comparables entre sí (a través de comparaciones la mayoría de las veces indirectas) en pacientes con AR y respuesta inadecuada a FAME. Sin embargo, administrado en monoterapia, el TCZ se asocia a una mejor respuesta clínica que los agentes anti-TNF α ^{102,103}. Las respuestas de eficacia son similares entre TCZ asociado a MTX y TCZ en monoterapia, mientras que los agentes anti-TNF α combinados con MTX demuestran en general una mayor eficacia terapéutica que la monoterapia con anti-TNF α . Estos hallazgos sugieren que el tratamiento con TCZ en monoterapia^{73,85,104} debe ser considerado como una alternativa terapéutica eficaz en pacientes con AR activa, refractaria a MTX, que precisen un agente biológico y que no toleren el MTX o no sean adherentes al tratamiento con el mismo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

Fundación Española de Reumatología.

Conflicto de intereses

Rosario García-Vicuña ha recibido financiación para reuniones/congresos por parte de Pfizer, Roche, UCB y MSD; honorarios como ponente por BMS, UCB, Pfizer, Roche, Sandoz/Novartis y de la FER; financiación por participar en investigación por Tigenix, Roche, AMGEN, Actelion, Roche, MSD, y ha realizado consultorías para BMS, Pfizer, UCB, Roche, Actelion y Hospira.

María Auxiliadora Martín-Martínez declara no tener conflicto de intereses.

María Rosa González-Crespo ha recibido financiación para reuniones y congresos por parte de Pfizer, Abbvie y MSD, y honorarios como ponente por Pfizer, Abbvie y MSD.

Jesús Tornero-Molina ha recibido financiación para reuniones y congresos de Pfizer; honorarios como ponente de Gebro, Pfizer, UCB, Roche y Grunenthal; financiación de cursos por parte de AMGEN, y financiación por participar en una investigación de Roche.

Antonio Fernández-Nebro ha recibido financiación de Pfizer, MSD y Roche; honorarios como ponente por Pfizer, MSD, Roche y Abbvie; financiación por participar en una investigación por parte de Pfizer, MSD, Roche, Abbvie, UCB y BMS, y ha realizado consultoría para Pfizer, Roche, Abbvie, UCB y BMS.

Francisco Javier Blanco-García ha recibido honorarios como ponente por parte de Bioibérica y BMS; financiación por participar en una investigación por parte de Roche, y ha realizado consultorías para Gebro.

Ricardo Blanco-Alonso ha recibido financiación para reuniones y congresos por parte de Roche, Abbvie, MSD, Bristol y Pfizer; financiación por participar en una investigación por parte de Roche y Abbvie, y ha realizado consultorías para Roche, Abbvie, Bristol y Pfizer.

Sara Marsal-Barril ha recibido financiación para reuniones y congresos por parte de Pfizer, Roche, UCB, Abbvie, BMS y MSD; honorarios como ponente por parte de BMS, Roche y CELGENE; financiación por participar en una investigación por parte de Roche, y ha realizado consultorías para Roche, UCB, BMS y Hospira.

Agradecimientos

El grupo de expertos del presente trabajo quiere manifestar su agradecimiento a los facultativos de reumatología que han participado en la fase de consenso Delphi, por su interés e implicación en el tema de estudio. También quieren agradecer al Dr. Federico Díaz González, director de la Unidad de Investigación de la SER, por su participación en la revisión del manuscrito final y por contribuir a preservar la independencia de este documento, y a Mercedes Guerra, documentalista de la SER, y Daniel Seoane, metodólogo de la SER, por su colaboración en el presente trabajo.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2016.10.002>.

Bibliografía

1. Carmona L, Villaverde V, Hernandez-Garcia C, Ballina J, Gabriel R, Laffon A, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41:88–95.
2. Cross M, Smith E, Hoy D, Carmona L. The global burden of rheumatoid arthritis: Estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1316–22.
3. Lajas C, Abasolo L, Bellajdel B, Hernandez-Garcia C, Carmona L, Vargas E, et al. Costs and predictors of costs in rheumatoid arthritis: A prevalence-based study. *Arthritis Rheum*. 2003;49:64–70.
4. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:964–75.
5. Knevel R, Schoels M, Huizinga TW, Aletaha D, Burmester GR, Combe B, et al. Current evidence for a strategic approach to the management of rheumatoid arthritis with disease-modifying antirheumatic drugs: A systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:987–94.
6. Humphreys JH, Warner A, Chipping J, Marshall T, Lunt M, Symmons DP, et al. Mortality trends in patients with early rheumatoid arthritis over 20 years:

- Results from the Norfolk Arthritis Register. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66:1296–301.
7. Aletaha D, Smolen JS. Threats to validity of observational studies on disease-modifying antirheumatic drug therapies for rheumatoid arthritis: New aspects after the fall of the pyramid and the rise of new therapeutics. *Curr Rheumatol Rep.* 2003;5:409–12.
 8. De La Mata J, Blanco FJ, Gomez-Reino JJ. Survival analysis of disease modifying antirheumatic drugs in Spanish rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis.* 1995;54:881–5.
 9. Galindo-Rodríguez G, Avina-Zubieta JA, Russell AS, Suarez-Almazor ME. Disappointing long-term results with disease modifying antirheumatic drugs. A practice based study. *J Rheumatol.* 1999;26:2337–43.
 10. Grove ML, Hassell AB, Hay EM, Shadforth MF. Adverse reactions to disease-modifying anti-rheumatic drugs in clinical practice. *QJM.* 2001;94:309–19.
 11. Organización Mundial de la Salud. Adherencia a los tratamientos a largo plazo. Pruebas para la acción. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2004. Disponible en: <http://www.amro.who.int/Spanish/AD/DPC/NC/adherencia-largo-plazo.pdf>
 12. Conway R, Low C, Coughlan R, O'Donnell MJ, Carey JJ. Methotrexate and lung disease—a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ir J Med Sci.* 2014;183:S516–7.
 13. Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: A systematic literature research. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1100–4.
 14. Lopez-Olivo MA, Siddhanamatha HR, Shea B, Tugwell P, Wells GA, Suarez-Almazor ME. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;CD000957.
 15. Pinheiro GR, Helfenstein Júnior M, Ferraz MB, Atra E. A short-term randomized controlled study with methotrexate in rheumatoid arthritis. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 1993;39:91–4.
 16. Weinblatt ME, Coblyn JS, Fox DA, Fraser PA, Holdsworth DE, Glass DN, et al. Efficacy of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 1985;312:818–22.
 17. Andersen PA, West SG, O'Dell JR, Via CS, Claypool RG, Kotzin BL. Weekly pulse methotrexate in rheumatoid arthritis. Clinical and immunologic effects in a randomized, double-blind study. *Ann Intern Med.* 1985;103:489–96.
 18. Strand V, Cohen S, Schiff M, Weaver A, Fleischmann R, Cannon G, et al., Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Arch Intern Med.* 1999;159:2542–50.
 19. Williams HJ, Willkens RF, Samuelson CO Jr, Alarcon GS, Guttadauria M, Yarboro C, et al. Comparison of low-dose oral pulse methotrexate and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. A controlled clinical trial. *Arthritis Rheum.* 1985;28:721–30.
 20. Visser K, van der Heijde DM. Risk and management of liver toxicity during methotrexate treatment in rheumatoid and psoriatic arthritis: A systematic review of the literature. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27:1017–25.
 21. Visser BC, Brinkman IH, van de Laar MAFJ. Personalized medicine in rheumatoid arthritis: Rationale and clinical evidence. *Clinical Investigation.* 2012;2:797–802.
 22. Whiting-O'Keefe QE, Fye KH, Sack KD. Methotrexate and histologic hepatic abnormalities: A meta-analysis. *Am J Med.* 1991;90:711–6.
 23. Rajakulendran S, Gadsby K, Deighton C. Rheumatoid arthritis, alcohol, leflunomide and methotrexate. Can changes to the BSR guidelines for leflunomide and methotrexate on alcohol consumption be justified? *Musculoskeletal Care.* 2008;6:233–45.
 24. Colebatch AN, Marks JL, van der Heijde DM, Edwards CJ. Safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs and/or paracetamol in people receiving methotrexate for inflammatory arthritis: A Cochrane systematic review. *J Rheumatol Suppl.* 2012;90:62–73.
 25. Loza E, Martínez-López JA, Carmona L. A systematic review on the optimum management of the use of methotrexate in rheumatoid arthritis patients in the perioperative period to minimize perioperative morbidity and maintain disease control. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27:856–62.
 26. Grennan DM, Gray J, Loudon J, Fear S. Methotrexate and early postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopaedic surgery. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:214–7.
 27. Sany J, Anaya JM, Canovas F, Combe B, Jorgensen C, Saker S, et al. Influence of methotrexate on the frequency of postoperative infectious complications in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1993;20:1129–32.
 28. Flint J, Panchal S, Hurrell A, van de Venne M, Gayed M, Schreiber K, et al. BSR and BHPH guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding — Part I: Standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55:1693–7.
 29. Weber-Schoendorfer C, Oppermann M, Wacker E, Bernard N, Beghin D, Cuppers-Maarschalkerweerd B, et al. Pregnancy outcome after TNF-alpha inhibitor therapy during the first trimester: A prospective multicentre cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80:727–39.
 30. Martínez-López JA, Loza E, Carmona L. Systematic review on the safety of methotrexate in rheumatoid arthritis regarding the reproductive system (fertility, pregnancy, and breastfeeding). *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27:678–84.
 31. Ostensen M, Khamashta M, Lockshin M, Parke A, Brucato A, Carp H, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:209.
 32. Weber-Schoendorfer C, Hoeltzenbein M, Wacker E, Meister R, Schaefer C. No evidence for an increased risk of adverse pregnancy outcome after paternal low-dose methotrexate: An observational cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:757–63.
 33. Johns DG, Rutherford LD, Leighton PC, Vogel CL. Secretion of methotrexate into human milk. *Am J Obstet Gynecol.* 1972;112:978–80.
 34. Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, Kaltwasser JP, Dawes PT, Gvmvr B, et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39:655–65.
 35. Cohen S, Cannon GW, Schiff M, Weaver A, Fox R, Olsen N, et al., Utilization of Leflunomide in the Treatment of Rheumatoid Arthritis Trial Investigator Group. Two-year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1984–92.
 36. Jaimes-Hernandez J, Melendez-Mercado CI, Mendoza-Fuentes A, Aranda-Pereira P, Castaneda-Hernandez G. Efficacy of leflunomide 100 mg weekly compared to low dose methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. Double blind, randomized clinical trial. *Reumatol Clin.* 2012;8:243–9.
 37. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: Two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1443–50.
 38. 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.
 39. Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: The AMBITION study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:88–96.
 40. 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.
 41. 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.
 42. 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.
 43. Wegryn J, Adeleine P, Miossec P. Better efficacy of methotrexate given by intramuscular injection than orally in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1232–4.
 44. Rozin A, Schapira D, Balbir-Gurman A, Braun-Moscovici Y, Markovits D, Militianu D, et al. Relapse of rheumatoid arthritis after substitution of oral for parenteral administration of methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:756–7.
 45. Hoekstra M, van Ede AE, Haagsma CJ, van de Laar MA, Huizinga TW, Kruisjes MW, et al. Factors associated with toxicity, final dose, and efficacy of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:423–6.
 46. Jundt JW, Browne BA, Fiocco GP, Steele AD, Mock D. A comparison of low dose methotrexate bioavailability: Oral solution, oral tablet, subcutaneous and intramuscular dosing. *J Rheumatol.* 1993;20:1845–9.
 47. Braun J, Kastner P, Flaxenberg P, Wahrisch 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.
 48. Shea B, Swinden MV, Tanjong Ghogomu E, Ortiz Z, Katchamart W, Rader T, et al. Folic acid and folic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;5:CD000951.
 49. Buckley LM, Vacek PM, Cooper SM. Administration of folic acid after low dose methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1990;17:1158–61.
 50. Joyce DA, Will RK, Hoffman DM, Laing B, Blackburn SJ. Exacerbation of rheumatoid arthritis in patients treated with methotrexate after administration of folic acid. *Ann Rheum Dis.* 1991;50:913–4.
 51. Cannon GW, Mikuls TR, Hayden CL, Ying J, Curtis JR, Reimold AM, et al. Merging Veterans Affairs rheumatoid arthritis registry and pharmacy data to assess methotrexate adherence and disease activity in clinical practice. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:1680–90.
 52. Bonafede M, Johnson BH, Tang DH, Shah N, Harrison DJ, Collier DH. Etanercept-methotrexate combination therapy initiators have greater adherence and persistence than triple therapy initiators with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67:1656–63.
 53. Contreras-Yanez I, Ponce de Leon S, Cabiedes J, Rull-Gabayet M, Pascual-Ramos V. Inadequate therapy behavior is associated to disease flares in patients with rheumatoid arthritis who have achieved remission with disease-modifying antirheumatic drugs. *Am J Med Sci.* 2010;340:282–90.
 54. De Thurah A, Norgaard M, Johansen MB, Stengaard-Pedersen K. Methotrexate compliance among patients with rheumatoid arthritis: The influence of disease activity, disease duration, and co-morbidity in a 10-year longitudinal study. *Scand J Rheumatol.* 2010;39:197–205.
 55. Fagerli KM, Lie E, van der Heijde D, Heiberg MS, Lexberg AS, Rodevand E, et al. The role of methotrexate co-medication in TNF-inhibitor treatment in patients with psoriatic arthritis: Results from 440 patients included in the NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:132–7.

56. Waimann CA, Marengo MF, de Achaval S, Cox VL, Garcia-Gonzalez A, Reveille JD, et al. Electronic monitoring of oral therapies in ethnically diverse and economically disadvantaged patients with rheumatoid arthritis: Consequences of low adherence. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1421–9.
57. Pascual-Ramos V, Contreras-Yanez I, Villa AR, Cabiedes J, Rull-Gabayet M. Medication persistence over 2 years of follow-up in a cohort of early rheumatoid arthritis patients: Associated factors and relationship with disease activity and with disability. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:R26.
58. De Klerk E, van der Heijde D, Landewe R, van der Tempel H, van der Linden S. The compliance-questionnaire-rheumatology compared with electronic medication event monitoring: a validation study. *J Rheumatol.* 2003;30:2469–75.
59. Sanmarti R, Garcia-Rodriguez 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.
60. Emery P, Sebba A, Huizinga TW. Biologic and oral disease-modifying antirheumatic drug monotherapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1897–904.
61. 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.
62. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, Landewe R, Matteson EL, Wollenhaupt J, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet.* 2009;374:210–21.
63. 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.
64. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Furst D, Weisman MH, et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1051–65.
65. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Kavanaugh AF, Chartash EK, Segurado OG. Long term efficacy and safety of adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: ARMADA 4 year extended study. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:753–9.
66. Van der Heijde D, Klareskog L, Landewe R, Bruyn GA, Cantagrel A, Durez P, et al. Disease remission and sustained halting of radiographic progression with combination etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:3928–39.
67. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2000;343:1594–602.
68. Markham A, Lamb HM. Infliximab: A review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs.* 2000;59:1341–59.
69. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1998;41:1552–63.
70. Garces S, Demengeot J, Benito-García E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1947–55.
71. Atzeni F, Sarzi-Puttini P. Autoantibody production in patients treated with anti-TNF-alpha. *Expert Rev Clin Immunol.* 2008;4:275–80.
72. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, Lukina G, Hetland ML, Tarp U, et al. Effectiveness of disease-modifying antirheumatic drug co-therapy with methotrexate and leflunomide in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients: Results of a 1-year follow-up study from the CERERRA collaboration. *Ann Rheum Dis.* 2011;71:374–7.
73. Singh JA, Beg S, Lopez-Olivo MA. Tocilizumab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;Cd008331.
74. Buckley F, Finckh A, Huizinga TWJ, Dejonckheere F, Jansen JP. Comparative efficacy of novel DMARDs as monotherapy and in combination with methotrexate in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to conventional DMARDs: A network meta-analysis. *J Manag Care Pharm.* 2015;21:409–23.
75. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J, et al. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): Significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Mod Rheumatol.* 2008;19:12–9.
76. Hashimoto J, Garner P, van der Heijde D, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, et al. Humanized anti-interleukin-6-receptor antibody (tocilizumab) monotherapy is more effective in slowing radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis at high baseline risk for structural damage evaluated with levels of biomarkers, radiography, and BMI: Data from the SAMURAI study. *Mod Rheumatol.* 2010;21:10–5.
77. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): Evidence of clinical and radiographic benefit from an x-ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1162–7.
78. Hyrich KL, Symmons DP, Watson KD, Silman AJ. Comparison of the response to infliximab or etanercept monotherapy with the response to cotherapy with methotrexate or another disease-modifying antirheumatic drug in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum.* 2006;54:1786–94.
79. Burmester G, Rigby W, Vollenhoven R, Kay J, Rubbert-Roth A, Kelman A, et al. Tocilizumab (TCZ) in combination and monotherapy versus methotrexate (MTX) in MTX-naive patients (PTS) with early rheumatoid arthritis (RA): Clinical and radiographic outcomes from a randomised, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:A63.
80. Conaghan PG, Peterfy CG, Carlo J, Olech E, Alberts AR, Alper JA, et al. Tocilizumab as monotherapy or in combination with methotrexate associated with early reductions in tissue inflammation: 12 week results from a magnetic resonance imaging substudy of a randomized controlled trial. *Rheumatology (United Kingdom).* 2012;51:iii24.
81. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: Results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis.* 2014;73:62–8.
82. Weinblatt ME, Kremer J, Cush J, Rigby W, Teng LL, Devenport J, et al. Tocilizumab as monotherapy or in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: Twenty-four-week results of an open-label, clinical practice study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;65:362–71.
83. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): Evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. *Ann Rheum Dis.* 2008;68:1580–4.
84. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): A randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet.* 2013;381:1541–50.
85. Singh JA, Beg S, Lopez-Olivo MA. Tocilizumab for rheumatoid arthritis: A Cochrane systematic review. *J Rheumatol.* 2011;38:10–20.
86. Navarro-Millan I, Singh JA, Curtis JR. Systematic review of tocilizumab for rheumatoid arthritis: A new biologic agent targeting the interleukin-6 receptor. *Clin Ther.* 2012;34:788–802, e3.
87. Nishimoto N, Ito K, Takagi N. Safety and efficacy profiles of tocilizumab monotherapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis: Meta-analysis of six initial trials and five long-term extensions. *Mod Rheumatol.* 2010;20:222–32.
88. Van de Putte LB, Atkins C, Malaise M, Sany J, Russell AS, van Riel PL, et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease-modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:508–16.
89. Keystone EC, van der Heijde D, Kavanaugh A, Kupper H, Liu S, Guerette B, et al. Clinical, functional, and radiographic benefits of long-term adalimumab plus methotrexate: Final 10-year data in longstanding rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2013;40:1487–97.
90. Burmester GR, Mariette X, Montecucco C, Monteagudo-Saez I, Malaise M, Tzioufas AG, et al. Adalimumab alone and in combination with disease-modifying antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: The Research in Active Rheumatoid Arthritis (ReAct) trial. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:732–9.
91. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2000;343:1586–93.
92. Van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, Codreanu C, Bolosiu H, Melo-Gomes J, et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: Two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54:1063–74.
93. Kameda H, Ueki Y, Saito K, Nagaoka S, Hidaka T, Atsumi T, et al. Etanercept (ETN) with methotrexate (MTX) is better than ETN monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis despite MTX therapy: A randomized trial. *Mod Rheumatol.* 2010;20:531–8.
94. Van Riel PL, Taggart AJ, Sany J, Gaubitz M, Nab HW, Pedersen R, et al. Efficacy and safety of combination etanercept and methotrexate versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate: The ADORE study. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1478–83.
95. Cannon GW, Wang BC, Park GS, Koenig A, Collier DH, Keystone EC. Remission in rheumatoid arthritis patients treated with etanercept monotherapy: Clinical practice and clinical trial experience. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31:919–25.
96. 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-naive 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.
97. Kremer JM, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, Szechinski J, Westhovens R, et al. Long-term safety, efficacy and inhibition of radiographic progression with abatacept treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: 3-year results from the AIM trial. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1826–30.

98. Agarwal SK, Maier AL, Chibnik LB, Coblyn JS, Fossil A, Lee R, et al. Pattern of infliximab utilization in rheumatoid arthritis patients at an academic medical center. *Arthritis Rheum.* 2005;53:872–8.
99. Fleischmann R, Vencovsky J, van Vollenhoven RF, Borenstein D, Box J, Coteur G, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: The FAST4WARD study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:805–11.
100. Richter A, Strangfeld A, Herzer P, Wilden E, Busmann A, Listing J, et al. Sustainability of rituximab therapy in different treatment strategies: Results of a 3-year followup of a German biologics register. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66:1627–33.
101. Kristensen LE, Saxne T, Nilsson JA, Geborek P. Impact of concomitant DMARD therapy on adherence to treatment with etanercept and infliximab in rheumatoid arthritis. Results from a six-year observational study in southern Sweden. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:R174.
102. Koyama Y, Shiraishi H, Ohta T, Uchino A. Etanercept in combination with conventional disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in the treatment of rheumatoid arthritis patients intolerant to methotrexate. *Mod Rheumatol.* 2012;22:100–8.
103. Bykerk VP, Ostor AJ, Alvaro-Gracia J, Pavelka K, Roman Ivorra JA, Graninger W, et al. Comparison of tocilizumab as monotherapy or with add-on disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis and inadequate responses to previous treatments: An open-label study close to clinical practice. *Clin Rheumatol.* 2015;34:563–71.
104. Forsblad-d'Elia H, Bengtsson K, Kristensen LE, Jacobsson LT. Drug adherence, response and predictors thereof for tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: Results from the Swedish biologics register. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54:1186–93.