



Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original

Recomendaciones sobre el uso de metrotexato parenteral en enfermedades reumáticas



Jesús Tornero Molina^{a,*}, Jaime Calvo Alen^b, Javier Ballina^c, María Ángeles Belmonte^d, Francisco J. Blanco^e, Miguel Ángel Caracuel^f, Jordi Carbonell^g, Héctor Corominas^h, Eugenio Chamizoⁱ, Cristina Hidalgo^j, José Román Ivorra^k, José Luis Marenco^l, José Vicente Moreno Muelas^m, Santiago Muñoz-Fernándezⁿ, Joan M. Nolla^o, Trinidad Pérez^p, Raimon Sanmartí^q, Pilar Trenor^r, Claudia Urrego^s, Javier Vidal^a y José Rosas Gomez de Salazar^t

^a Servicio de Reumatología, Hospital de Guadalajara, Guadalajara, España

^b Hospital Universitario Araba, Vitoria, España

^c Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

^d Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España

^e Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC), La Coruña, España

^f Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

^g Hospital del Mar, Barcelona, España

^h Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi, Barcelona, España

ⁱ Hospital de Mérida, Badajoz, España

^j Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca, España

^k Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

^l Hospital Virgen de Valme, Sevilla, España

^m Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

ⁿ Hospital Universitario Infanta Sofía, Universidad Europea de Madrid, Madrid, España

^o Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona, España

^p Hospital de León, León, España

^q Hospital Universitari Clínic, Barcelona, España

^r Hospital Clínico de Valencia, Valencia, España

^s Complejo Asistencial de Segovia, Segovia, España

^t Hospital Marina Alta de la Villajoyosa, Alicante, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 21 de septiembre de 2016

Aceptado el 1 de diciembre de 2016

On-line el 9 de enero de 2017

Palabras clave:

Metrotexato

Parenteral

Enfermedades reumáticas

R E S U M E N

Objetivos: Desarrollar recomendaciones sobre el uso de metrotexato (MTX) parenteral en pacientes con enfermedades reumáticas, fundamentalmente en la artritis reumatoide, basadas en la mejor evidencia y experiencia.

Métodos: Se seleccionó un grupo de 21 expertos reumatólogos en el manejo de MTX. El coordinador generó 13 preguntas sobre el uso de MTX parenteral (perfiles de indicación, eficacia, seguridad, costo-eficacia y biodisponibilidad) para ser contestadas mediante una revisión sistemática de la literatura. Con base en las preguntas se definieron los criterios de inclusión y exclusión, y las estrategias de búsqueda (en Medline, EMBASE y la Cochrane Library). Tres revisores seleccionaron los artículos resultantes de la búsqueda. Se generaron tablas de evidencia. Paralelamente se evaluaron *abstracts* de congresos de la European League Against Rheumatism (EULAR) y del American College of Rheumatology (ACR). Con toda esta evidencia el coordinador generó 13 recomendaciones preliminares que se evaluaron, discutieron y votaron en una reunión del grupo nominal con los expertos. Para cada recomendación se estableció el nivel de evidencia y grado de recomendación, y el grado de acuerdo mediante un Delphi. Se definió acuerdo si al menos el 80% de los participantes contestaron sí a la recomendación (sí o no).

Resultados: La mayoría de la evidencia proviene de la artritis reumatoide. De las 13 recomendaciones preliminares se aceptaron 11 recomendaciones sobre el uso de MTX parenteral en reumatología. Dos no se llegaron a votar y se decidió no incluirlas, pero se comentan en el texto final.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jtornero@sescam.org (J. Tornero Molina).

Keywords:
Methotrexate
Parenteral
Rheumatic diseases

Conclusiones: Este documento pretende resolver algunos interrogantes clínicos habituales y facilitar la toma de decisiones con el uso de MTX parenteral.

© 2016 Elsevier España, S.L.U.

y Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Recommendations for the use of parenteral methotrexate in rheumatic diseases

A B S T R A C T

Objective: To develop recommendations for the use of parenteral methotrexate (MTX) in rheumatic diseases, mainly rheumatoid arthritis, based on best evidence and experience.

Methods: A group of 21 experts on parenteral MTX use was selected. The coordinator formulated 13 questions about parenteral MTX (indications, efficacy, safety and cost-effectiveness). A systematic review was conducted to answer the questions. Using this information, inclusion and exclusion criteria were established, as were the search strategies (involving Medline, EMBASE and the Cochrane Library). Three different reviewers selected the articles. Evidence tables were created. Abstracts from the European League Against Rheumatism (EULAR) and American College of Rheumatology (ACR) were evaluated. Based on this evidence, the coordinator proposed preliminary recommendations that the experts discussed and voted in a nominal group meeting. The level of evidence and grade of recommendation were established using the Oxford Center for Evidence-Based Medicine and the level of agreement with the Delphi technique (2 rounds). Agreement was established if at least 80% of the experts voted yes (yes/no).

Results: Most of the evidence involved rheumatoid arthritis. A total of 13 preliminary recommendations on the use of parenteral MTX were proposed; 11 of them were accepted. Two of the 13 were not voted and are commented on in the main text.

Conclusions: The manuscript aims to solve frequent questions and help in decision-making strategies when treating patients with parenteral MTX.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Introducción

El metrotexato (MTX) es un medicamento fundamental en el tratamiento de las enfermedades reumáticas, especialmente en la artritis reumatoide (AR). Su perfil de eficacia y seguridad está bien establecido¹⁻³, y se ha empleado tanto en monoterapia como en combinación con otros fármacos, incluyendo terapias biológicas. Es por todo ello por lo que múltiples documentos de consenso tanto nacionales como internacionales tienen estandarizado su uso y monitorización⁴⁻⁶.

Sin embargo, un porcentaje relativamente importante de pacientes puede presentar intolerancia gastrointestinal, sobre todo al aumentar su dosis, lo que limitaría su eficacia e incluso su uso⁷. Aunque varía mucho dependiendo del estudio, se ha estimado que hasta el 48% de los pacientes podrían tener algún acontecimiento adverso gastrointestinal con el uso de la formulación oral⁸ y que, de la misma manera, la tasa de suspensión por acontecimiento adverso gastrointestinal puede variar desde <5 hasta el 16%⁹. La formulación parenteral de MTX puede ser una buena alternativa en muchos de estos casos¹⁰. Además, se ha señalado que podría evitar o retrasar la instauración de una terapia biológica, con lo que se podría conseguir una disminución de costes para el sistema sanitario¹¹⁻¹³. Sin embargo, actualmente no existe una guía clara del perfil de pacientes y de las situaciones clínicas que podrían beneficiarse de la utilización de la formulación parenteral de MTX.

El objetivo del presente trabajo es el de generar recomendaciones basadas en la mejor evidencia y experiencia posible sobre el uso de MTX parenteral en pacientes con enfermedades reumáticas.

Métodos

Para la elaboración del consenso se siguió la metodología de grupo nominal y Delphi¹⁴. Toda la elaboración del documento se realizó por distribución de tareas y comentarios a las partes, con la

ayuda de una revisión sistemática de la literatura y de un experto metodólogo.

En primer lugar, se estableció un grupo de 21 expertos, representativo de toda la geografía nacional española con experiencia reconocida en el manejo de pacientes con enfermedades reumáticas y en el uso de MTX parenteral. Para su selección se realizó una búsqueda en Medline que identificó a reumatólogos españoles con publicaciones en el tema objeto del presente documento. También se tuvo en cuenta el envío de trabajos al congreso nacional de la SER. Todos los resultados se comentaron con el coordinador, que consideró expertos, además de a los anteriores, a aquellos que de forma habitual asistían a foros específicos, se consideraban líderes de opinión en este tema, habían sido ponentes, etc. Finalmente se decidió hacer la selección asegurando la mayor representatividad geográfica.

Revisión sistemática de la literatura

El coordinador del proyecto generó 13 preguntas para que fueran contestadas mediante revisión sistemática (tabla 1). Dado que todas hacían referencia a distintos aspectos del mismo tema, se decidió hacer una única revisión sistemática de la literatura. Con esas preguntas se definieron los criterios de inclusión y exclusión. Se buscaron artículos que incluyesen pacientes con cualquier enfermedad reumática en tratamiento con MTX parenteral independientemente de la dosis y de la ruta concreta de administración. Además estos estudios debían analizar (según la pregunta) distintos aspectos de la eficacia y seguridad del tratamiento farmacológico. Finalmente solo se incluyeron estudios con los siguientes diseños: metaanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos o estudios observacionales (prospectivos, retrospectivos y transversales). Se cribaron las siguientes bases de datos bibliográficas: Medline (desde su inicio hasta enero de 2016), EMBASE (desde su inicio hasta enero de 2016) y Cochrane Library (desde su inicio hasta enero de 2016). Se utilizaron términos *mesh* y términos

Tabla 1
Preguntas generadas por el coordinador para ser contestadas mediante una revisión sistemática de la literatura

Número	Preguntas
1	¿Cuál es la diferencia de biodisponibilidad del MTX según que se administre por vía oral o parenteral?
2	¿Qué diferencias de eficacia clínica existen, para el MTX, según que se administre por vía oral o parenteral?
3	¿Mejora la seguridad y tolerabilidad del MTX cuando se administra por vía parenteral?
4	¿Cuándo y en qué perfil de paciente es recomendable iniciar la administración de un tratamiento con MTX utilizando la vía parenteral?
5	Cuando se emplea la vía parenteral, ¿qué dosis de inicio, incremento y reducción es recomendable?
6	¿Cuál es la dosis máxima que se debe administrar por vía parenteral antes de considerar ineficaz un tratamiento con MTX?
7	Cuando el MTX se combina con un fármaco biológico, ¿qué utilidad aporta la vía parenteral de administración del fármaco?
8	¿Cuál es la equivalencia de dosis entre la vía oral y la parenteral?
9	¿Qué aporta la vía parenteral de administración del MTX desde el punto de vista de coste-eficiencia?
10	¿Qué influencia tiene la vía parenteral en la adherencia?
11	¿Qué influencia tiene la vía parenteral de administración del MTX en la calidad de vida del paciente? (comparativamente con la vía oral)
12	¿Qué ventajas tiene la solución concentrada (50 mg/ml) de MTX para administración parenteral?
13	¿Qué aporta la educación del paciente en la autoadministración del tratamiento con MTX parenteral?

mg: miligramo; ml: mililitro; MTX: metrotexato.

en texto libre, y la estrategia de búsqueda se realizó con la ayuda de una experta documentalista. Para cada revisión, 3 revisores (EL, TO, MJ) analizaron de forma independiente los artículos resultantes de la estrategia de búsqueda en las diferentes bases de datos bibliográficas, así como el análisis en detalle de los artículos incluidos. En caso de discrepancia, una cuarta persona, LC, resolvió el conflicto. Se revisó la literatura gris en los congresos de la European League Against Rheumatism (EULAR) y del American College of Rheumatology (ACR) de los 2 últimos años, y se revisó documentación proveniente del coordinador (artículos y *abstracts* de congresos y otros foros de interés, relacionados con el tema del consenso). Posteriormente, se realizó una búsqueda manual secundaria de la bibliografía de los artículos que al final se incluyeron. Para evaluar la calidad metodológica de los estudios incluidos, se utilizó la escala de Jadad para los ensayos clínicos (ECA) y la de Oxford para el resto de los diseños¹⁵. Se crearon tablas de evidencia y de resultados en las que se describieron las principales características y resultados de los estudios incluidos.

Reunión de grupo nominal y Delphi

El grupo de expertos mantuvo una reunión de grupo nominal. Previamente a la reunión se envió el resultado de la revisión sistemática de la literatura con las recomendaciones preliminares elaboradas para cada pregunta con base en la evidencia encontrada. En la reunión se presentaron y discutieron las recomendaciones y la evidencia encontrada.

Con ello se formularon las recomendaciones definitivas que posteriormente fueron tratadas mediante una votación Delphi, utilizando el sistema del *tele-voting*. Se definió acuerdo si al menos el 80% de los participantes contestaban sí a la recomendación (sí o no). Los resultados del Delphi se mostraron a los expertos. Las recomendaciones con grado de acuerdo (GA) inferior al 80% fueron reevaluadas y, si procedía, reeditadas y votadas en una segunda ronda.

Documento de consenso final

Con toda esta información se redactó el documento definitivo. Para cada una de las recomendaciones, y con asistencia de la metodóloga, se les asignó un nivel de evidencia (NE) y un grado de recomendación (GR) según las recomendaciones para medicina basada en la evidencia del Center for Evidence Based Medicine de Oxford¹⁵. La asignación del GA se realizó según lo descrito previamente. El documento se circuló entre los expertos para su valoración final y últimos comentarios.

A lo largo del documento se habla de MTX parenteral en sentido genérico, es decir, incluyendo la vía sc y la im (excepcionalmente, la vía intravenosa). Sin embargo, con base en los estudios

encontrados, en general, este término se aplica a la vía sc, que es la más utilizada en la práctica clínica. En aquellos puntos del texto que precisaron (a juicio de los panelistas) una concreción de la vía, esta se especificó.

Resultados

Las estrategias de búsquedas identificaron un total de 1.884 artículos, 164 de ellos duplicados. Un total de 1.720 citas se evaluaron por título y *abstract* y quedaron 64 para su lectura en detalle. Tras esta, se eliminaron 26, la mayoría por su diseño o por no presentar datos específicos de MTX. La revisión sistemática de la literatura finalmente incluyó 38 artículos, la mayoría referentes a pacientes con AR. De las 13 recomendaciones preliminares, 9 se aceptaron para votar y se generaron 2 nuevas (tabla 2). A continuación describimos las 11 recomendaciones finales aceptadas y la evidencia disponible para cada pregunta.

¿Cuál es la diferencia de biodisponibilidad de metrotexato según que se administre por vía oral o parenteral?

Recomendación 1

La biodisponibilidad de MTX parenteral es superior a la de MTX administrado por vía oral, especialmente a dosis ≥ 15 miligramos (mg)/semana (sem) (NE 2b; GR B-C; GA 100%).

En varios estudios (calidad moderada-baja, Oxford 2a-4) de farmacocinética de corta duración¹⁶⁻²², se ha puesto de manifiesto que, con MTX oral, al aumentar la dosis disminuye su biodisponibilidad, y que alcanza su meseta a partir de los 15 mg/sem, fenómeno que no se observa con MTX parenteral (relación positiva del área bajo la curva al incrementar las dosis de MTX parenteral). Es decir que, a partir de 15 mg/sem, la biodisponibilidad de MTX parenteral sería superior a la de la vía oral, mientras que son similares a dosis menores.

¿Qué diferencias de eficacia clínica existen, para el metrotexato, según que se administre por vía oral o parenteral?

Recomendación 2

En pacientes MTX-naïve la eficacia clínica de MTX parenteral es superior a la oral (a dosis de 15 mg/sem) (NE 1b; GR A; GA 94%).

Recomendación 3

En pacientes con respuesta inadecuada a MTX oral (15 mg/sem) es más eficaz clínicamente la escalada de dosis utilizando la vía parenteral (NE 2a; GR B; GA 94%).

Un ECA²³, realizado en pacientes con AR naïve a MTX, muchos de ellos con AR de inicio, comparó la eficacia de MTX oral con MTX parenteral a las mismas dosis (15 mg/sem) durante 6 meses (buena

Tabla 2
Recomendaciones con su nivel de evidencia, grado de recomendación y grado de acuerdo

Número	Recomendación	NE; GR; GA
1	La biodisponibilidad de MTX parenteral es superior a la de MTX administrado por vo especialmente a dosis ≥ 15 mg/sem	NE 2b; GR B-C; GA 100%
2	En pacientes MTX-naïve la eficacia clínica de MTX parenteral es superior a la vo (a dosis de 15 mg/sem)	NE 1b; GR A; GA 94%
3	En pacientes con respuesta inadecuada a MTX vo (15 mg/sem) es más eficaz clínicamente la escalada de dosis utilizando la vía parenteral	NE 2a; GR B; GA 94%
4	El perfil de seguridad y tolerabilidad de MTX cuando se usa por vía parenteral es similar al de la vo	NE 1b; GR B; GA 100%
5	Se recomienda valorar el uso de MTX parenteral en pacientes con alta actividad de la enfermedad y en pacientes con mal cumplimiento a la medicación oral, polimedicados, obesos y para evitar errores posológicos, teniendo en cuenta siempre las preferencias del paciente	NE 4; GR D; GA 100%
6	Se recomienda seguir las indicaciones de dosis de inicio, incremento y reducción de la formulación oral	NE 5; GR D; GA 81%
7	Se recomienda pautar MTX parenteral hasta una dosis de 25-30 mg/sem	NE 5; GR D; GA 88%
8	De acuerdo a los datos farmacocinéticos disponibles, las equivalencias de dosis serían: hasta 15 mg las mismas, para 20 mg de MTX vo la dosis equivalente de MTX parenteral sería de 15 mg y para 25 mg de MTX vo, 20 mg de MTX parenteral	NE 2b; GR B; GA 100%
9	El MTX subcutáneo puede ser coste-efectivo en AR de inicio sin MTX previo	NE 2a; GR B; GA 94%
10	La administración parenteral puede aumentar la adherencia al MTX	NE 2b; GR B; GA 94%
11	La educación en la autoadministración proporciona alta adherencia al tratamiento, satisfacción, autonomía y favorece una adecuada administración	NE 2b; GR B; GA 100%

AR: artritis reumatoide; GA: grado de acuerdo; GR: grado de recomendación; mg: miligramo; MTX: metrotexato; NE: nivel de evidencia; sem: semana; vo: vía oral.

calidad, Oxford 1b). Observaron superioridad (estadísticamente significativa) de la vía parenteral en las respuestas del ACR20, ACR70 y en la reducción del número de articulaciones tumefactas, sin diferencias en ACR50, número de articulaciones dolorosas, ni en los cambios del Health Assessment Questionnaire. Por otro lado, del subgrupo de pacientes que fracasaron con la formulación oral y cambiaron a parenteral en la semana 16, el 30% alcanzó el ACR20 a los 6 meses.

En otro ECA²⁴ de 6 meses de duración (Oxford 2c), el MTX parenteral fue significativamente superior a MTX oral en las respuestas ACR20 y 50, entre otras. No hubo diferencias en ACR70, intensidad del dolor, valoración global del paciente y rigidez matutina.

Estudios observacionales de calidad baja-moderada han mostrado que los pacientes que cambian el MTX oral (por ineficacia o toxicidad) por MTX parenteral pueden conseguir una respuesta terapéutica satisfactoria, especialmente a corto plazo²⁵⁻²⁸.

¿Mejora la seguridad y tolerabilidad del metrotexato cuando se administra por vía parenteral?

Recomendación 4

El perfil de seguridad y tolerabilidad de MTX cuando se usa por vía parenteral es similar al de la vía oral (NE 1b; GR B; GA 100%).

En general, tanto en los ECA^{23,24} como en los estudios observacionales, el MTX parenteral no incrementa la tasa, tipo ni gravedad de los acontecimientos adversos descritos para la formulación oral^{9,25,28-34}. Las tasas de abandonos o interrupciones con MTX parenteral en los estudios son variables. Hasta un año de seguimiento, la tasa de abandonos fue del 0 al 18%^{9,25,31,34,35}, dependiendo del estudio, y en un artículo con datos a largo plazo esta tasa a los 2 años de seguimiento fue del 25%, y a los 5 años, del 53%³⁵.

Sin embargo, la heterogeneidad en cuanto a las definiciones y codificación de los acontecimientos adversos hace que tengamos que interpretar estos datos con cautela.

Se ha señalado que la administración parenteral de MTX podría reducir la tasa de acontecimientos adversos gastrointestinales descrita con MTX oral. Los resultados de los ECA son contradictorios^{23,24}. Un estudio observacional de baja calidad comparó concretamente la intensidad de los acontecimientos adversos gastrointestinales entre las 2 formulaciones³⁶ y mostró que, en general (aunque depende del tipo de acontecimiento adverso), la intensidad fue mayor con la formulación oral.

¿Cuándo, y en qué perfil de paciente es recomendable iniciar la administración de un tratamiento con metrotexato utilizando la vía parenteral?

Recomendación 5

Se recomienda valorar el uso de MTX parenteral en pacientes con alta actividad de la enfermedad y en pacientes con mal cumplimiento de la medicación oral, polimedicados, obesos y para evitar errores posológicos, teniendo en cuenta siempre las preferencias del paciente (NE 4; GR D; GA 100%).

El MTX parenteral se ha mostrado eficaz en distintos perfiles de pacientes, incluyendo pacientes MTX-naïve (con/sin FAME previos)^{32,37,38}, en pacientes naïve a biológicos^{23,38,39}, así como en pacientes refractarios a la vía oral por ineficacia o toxicidad^{13,25,40,41}.

Además, se dispone de evidencia indirecta para ciertos perfiles. Por ejemplo, en pacientes no cumplidores con la medicación oral, el uso de jeringuillas precargadas con entrenamiento previo consigue unos porcentajes de adherencia y satisfacción muy importantes³³. Por ello, sería plausible considerar que el MTX parenteral puede mejorar la adherencia en pacientes no cumplidores con la medicación oral. Este mismo principio podríamos aplicarlo a pacientes polimedicados/comórbidos (evitaría la medicación oral), con sobrepeso u obesidad (por su mejor biodisponibilidad), preferencias del paciente, para evitar errores de medicación, o por cuestiones económicas del sistema sanitario (evitar/retrasar la pauta de terapias biológicas).

Cuando se emplea la vía parenteral, ¿qué dosis de inicio, incremento y reducción es recomendable?

Recomendación 6

Se recomienda seguir las mismas indicaciones de dosis de inicio, incremento y reducción aplicables de la formulación oral (NE 5; GR D; GA 81%).

No hay ninguna dosis de inicio o escalada que haya demostrado ser claramente superior a otras. En pacientes MTX-naïve, en un ECA el MTX parenteral se inició a una dosis de 15 mg/sem²³, y en otro ECA de buena calidad, Oxford 1b⁴² a 7,5 mg/sem durante 2 semanas para luego incrementarlo a 15 mg/sem. Por ello, el panel recomienda, en pacientes MTX-naïve, iniciar con una dosis de 15 mg/sem. En los estudios observacionales la dosis de inicio en pacientes MTX-naïve varía enormemente desde los 5 mg/sem hasta dosis de ≥ 25 mg/sem^{19,31,43}.

En pacientes refractarios a MTX oral, las dosis de inicio descritas en los ECA son diversas: a veces es la misma dosis alcanzada con la formulación oral⁴⁴, en otros se sigue un esquema de dosis prefijado^{24,39,45}, aunque la mayoría pautan la vía parenteral inicialmente a dosis de al menos 15 mg/sem. En los estudios observacionales a veces se inicia la vía parenteral con la misma dosis que la oral; en otras ocasiones se sigue un esquema preestablecido^{19,31,43}. Por ello, el panel recomienda, en pacientes que cambian desde la vía oral, comenzar con la misma dosis teniendo en cuenta que, dependiendo de esta, hay que hacer una conversión para calcular la dosis parenteral. De igual manera se recomienda valorar dosis menores de MTX parenteral a las recomendadas en cierto tipo de pacientes/circunstancias como pacientes de avanzada edad, con bajo IMC, insuficiencia renal, etc.

Con relación a la escalada de dosis, algunos estudios proponen incrementos de 2,5 mg/2 sem o 5 mg/mes; otros, pautas de escalada siguiendo un esquema prefijado, y hay artículos que escalan en función de la respuesta clínica^{23-25,38}.

Finalmente, en cuanto a la pauta de descenso, está poco descrita y, cuando existe, se realiza con base en la evolución clínica una vez conseguido el objetivo terapéutico⁴³.

¿Cuál es la dosis máxima que se debe administrar por vía parenteral antes de considerar ineficaz un tratamiento con metrotexato?

Recomendación 7

Se recomienda pautar MTX parenteral hasta una dosis de 25-30 mg/sem (NE 5; GR D; GA 88%).

Las dosis máximas publicadas varían dependiendo del estudio y de la vía de administración: por ejemplo alcanzan los 10-45 mg con la vía im, 10-30 mg en la vía sc, y hasta de 50 mg con la formulación iv. Las dosis máximas más descritas (por su frecuencia) de MTX parenteral están en torno a los 20-25 mg/sem^{19,23-25,31,38,43}.

Por otro lado, no hay una dosis máxima clara limitante por toxicidad, falta de eficacia clínica o por fenómenos de tolerancia.

Cuando el metrotexato se combina con un fármaco biológico, ¿qué utilidad aporta la vía parenteral de administración del fármaco?

Actualmente no se dispone de evidencia suficiente para contestar a esta pregunta.

En una comunicación oral del ACR de 2015 se describe⁴⁶, en una cohorte de casi 20.000 pacientes con AR, que la supervivencia a los 12 meses de la combinación de biológico con MTX es muy similar en la formulación parenteral y en la oral (47 vs. 44%).

En un estudio observacional retrospectivo³², con 70 AR de inicio (*naïve* a cualquier fármaco modificador de la enfermedad, FAME, sintético o biológico) se compararon 2 grupos, MTX parenteral vs. MTX parenteral + fármaco biológico. No se observaron diferencias estadísticas entre grupos en los cambios del DAS28, VGS y proteína C reactiva, tiempo hasta la remisión o baja actividad de la AR, uso de corticoides o tasa de interrupción. Sí hubo diferencias al comparar el DAS28, VSG y proteína C reactiva pre- y postadición del biológico (a favor de la combinación) en estos pacientes.

Finalmente, y en relación con la indicación de terapias biológicas, distintos estudios^{13,31} señalan que el MTX parenteral puede retrasar/evitar la introducción de un biológico.

¿Cuál es la equivalencia de dosis entre la vía oral y la parenteral?

Recomendación 8

De acuerdo a los datos farmacocinéticos disponibles, las equivalencias de dosis serían: hasta 15 mg, las mismas; para 20 mg de MTX oral, la dosis equivalente de MTX parenteral sería de 15 mg y

Tabla 3

Bioequivalencia de metrotexato^a

Dosis oral (mg)	Dosis (mg) equivalente sc (IC 95%) ^b	Dosis (mg) sc recomendada
10	8,3 (8,8-7,9)	10
15	13,2 (14-12,4)	15
20	15,3 (16,5-14,2)	15
25	17,7 (19,5-16,1)	20

IC: intervalo de confianza; mg: miligramo; sc: subcutánea.

^a Fuente: Basado en un estudio de farmacocinética presentado en el ACR de 2015. Schiff y Sadowski⁴⁷.

^b Combinación de abdomen y pierna.

para 25 mg de MTX oral, 20 mg de MTX parenteral (NE 2b; GR B; GA 100%).

La mayoría de los estudios publicados utilizan la misma dosis oral o siguen un esquema prefijado para el cambio. Sin embargo, hay 2 estudios que, aunque de una forma intuitiva, proponen una conversión. Uno es un ECA⁴² en el que se hace el cambio de MTX oral a im asumiendo una biodisponibilidad media del 70%, con lo que 15 mg im serían 21,4 mg de MTX oral. Otro estudio observacional¹⁸ de calidad moderada-baja, Oxford 3b, de igual manera, consideró una biodisponibilidad de 2/3 sobre la vía parenteral.

Más recientemente, con base en un estudio de biodisponibilidad (farmacocinética)⁴⁷, se ha propuesto una tabla de conversión de dosis que es la recomendada por el panel (ver tabla 3).

¿Qué aporta la vía parenteral de administración del metrotexato desde el punto de vista coste-eficiencia?

Recomendación 9

El MTX subcutáneo puede ser coste-efectivo en AR de inicio sin MTX previo (NE 2a; GR B; GA 94%).

Un estudio de calidad sobre la costo-efectividad del MTX parenteral en AR *naïve* a MTX ajustado a las circunstancias (incluyendo los costes) de nuestro Sistema Nacional de Salud⁴⁸, encontró un coste/AVAC (farmacológico) a los 5 años de 25.173-35.807 € y, si se ponía como horizonte temporal la vida del paciente, de 19.056-25.351 €.

Por otro lado, en estudios de minimización de costes^{11,12}, se ha visto por ejemplo que, utilizando costes del Reino Unido, el uso de MTX parenteral en pacientes refractarios a MTX oral puede ahorrar 7.197 libras por paciente el 1.º año y 9,3 millones de libras por año en pacientes nuevos, por retraso en la indicación de las terapias biológicas.

Otros estudios¹³, con base en sus resultados, han calculado que cada 1.000 AR hay 40 con MTX parenteral, y, teniendo en cuenta que en 36 de estos pacientes se obtiene una respuesta equivalente a la de un anti-TNF α , el ahorro (por no pautar un biológico) sería de 306.000 libras esterlinas o lo que es lo mismo, 300 libras esterlinas por paciente-año.

¿Qué influencia tiene la vía parenteral en la adherencia?

Recomendación 10

La administración parenteral puede aumentar la adherencia al MTX (NE 2b; GR B; GA 94%).

Un estudio (de calidad buena-moderada, Oxford 2b) evaluó la adherencia a fármacos parenterales en 40 pacientes con AR y artritis psoriásica, de los que 20 iniciaron MTX parenteral. Todos recibieron educación y entrenamiento para la autoadministración²⁹. Se observó una adherencia al tratamiento $\geq 80\%$ en el 92,5% de los pacientes. En otro estudio⁴⁹ de calidad moderada-baja (Oxford 3b), con 12 pacientes con enfermedad reumática que cambiaron la vía oral por la im, a los 6 meses no hubo diferencias en la adherencia por el hecho de haber interrumpido el MTX por ineficacia o por

toxicidad. En otro artículo²⁸ tras analizar 30 AR que cambiaron el MTX oral por parenteral, solo encontraron un paciente no adherente a los 6 meses.

Por otro lado, varios estudios evaluaron el efecto de la autoadministración con jeringa precargada, muchos con educación para la autoadministración^{29,30,33,38,39}, en los que, a corto plazo, se observó una alta adherencia al tratamiento.

Además, en una revisión sistemática que analizó la supervivencia o interrupción de MTX parenteral^{9,49} se objetivó que la retención del fármaco disminuye con el tiempo, y que la supervivencia parenteral es superior a la oral.

Con relación al MTX parenteral, también existe una solución concentrada (50 mg/ml), que, a corto plazo^{33,38}, se ha mostrado como la preferida tanto por pacientes como por profesionales de la salud porque proporciona pocos errores en la administración y mayor independencia, calidad de vida y satisfacción en los pacientes.

Finalmente, es importante tener en cuenta el papel que pueda tener la educación y entrenamiento para la autoadministración o las agujas prepuestas o el menor volumen precargado^{29,33,38} sobre la adherencia.

¿Qué influencia tiene la vía parenteral de administración del metrotexato en la calidad de vida del paciente (comparativamente con la vía oral)?

Actualmente no disponemos de suficiente evidencia para contestar esta pregunta.

Un ECA de calidad publicado, de 22 semanas de duración, evaluó la calidad de vida con el SF-12⁴⁵. En este estudio se comparó el uso de MTX im en escalada con una dosis fija de 15 mg/sem, sin que se encontrasen diferencias entre grupos.

De nuevo indirectamente, y teniendo en cuenta que el nivel de satisfacción y de preferencia con la formulación parenteral es alto, esta puede contribuir a la calidad de vida del paciente^{29,33,38}.

¿Qué aporta la educación del paciente en la autoadministración del tratamiento con metrotexato parenteral?

Recomendación 11

La educación en la autoadministración proporciona alta adherencia al tratamiento, satisfacción, autonomía, y favorece una adecuada administración (NE 2b; GR B; GA 100%).

Distintos estudios^{29,30,33,38,39} de calidad variable han puesto de manifiesto que, al menos a corto plazo, la educación en la autoadministración proporciona una alta adherencia al tratamiento, gran satisfacción, independencia, calidad de vida en los pacientes y buena tolerancia local. Esto, a su vez, puede repercutir en un control más satisfactorio del paciente.

Finalmente, cabe indicar que hay una gran variación en la forma, formato, contenidos de la educación. En general, es la enfermera la encargada de ilustrar a los pacientes. Y además, en algunos programas de formación, se entregan materiales en papel.

Discusión

En el presente documento presentamos una serie de recomendaciones sobre el uso de MTX parenteral basadas en la mejor evidencia disponible actualmente, que procede casi en su totalidad de la AR.

El MTX es un fármaco clásico en el tratamiento de la AR. Tras el diagnóstico de la enfermedad, su indicación en primera línea de tratamiento y de forma temprana está claramente definida, como bien recomiendan diversas sociedades⁴⁻⁶; además, es idóneo como fármaco de anclaje para las terapias combinadas.

Sin embargo, sigue existiendo una gran variación en la práctica clínica de nuestro país en lo que respecta a las dosis de inicio, la velocidad y pauta de escalado de esta dosis, selección de las vías de administración y dosificación en el uso concomitante del ácido fólico o folínico en pacientes con AR. Parte de esta variación fue abordada en un artículo previo con recomendaciones sobre el manejo de MTX en la AR⁴.

En la literatura diversos grupos internacionales han formulado recomendaciones sobre el uso de MTX en general, pero principalmente hacen referencia a la formulación oral. Al igual que el presente documento, todos consideran que la opción parenteral es óptima en pacientes con intolerancia o respuesta clínica inadecuada con la formulación oral⁵⁰⁻⁵².

Aunque la estrategia de búsqueda y revisión de la literatura gris fueron extensas, la principal limitación de las recomendaciones es la calidad de los estudios que las sustentan, que, salvo excepciones, es moderada-baja. Sin embargo, el MTX es un fármaco que lleva utilizándose muchísimos años en reumatología, lo que hace que se disponga de mucha experiencia clínica con su uso y que, en el documento presente, los expertos estuvieran muy de acuerdo con lo formulado en las recomendaciones. Otra limitación importante es que, aunque existen, son pocos los ECA comparativos entre formulaciones y son prácticamente inexistentes los estudios comparativos a largo plazo. Además, casi toda la evidencia se refiere a la AR, lo que hace difícil su extrapolación a otras enfermedades reumáticas.

Por otro lado, todavía quedan cuestiones por resolver con el uso del MTX parenteral. Una de las más importantes es su dosificación (dosis de inicio, máxima y escalada). Actualmente se siguen las recomendaciones ya establecidas para la formulación oral. También precisamos de estudios que evalúen la eficacia de la formulación parenteral en términos de calidad de vida para los pacientes y su papel con el uso de las terapias biológicas.

Con el objetivo de mejorar la práctica clínica, es fundamental disponer de recomendaciones explícitas que abarquen aspectos tan importantes como la indicación o la bioequivalencia de MTX parenteral con respecto a la formulación oral. A pesar de que la evidencia es todavía escasa en algunas áreas de este tema, este documento presenta una serie de recomendaciones que creemos que pueden ser relevantes y de utilidad para los clínicos, que complementan las mencionadas anteriormente sobre el uso general del MTX⁴. Además, hacen referencia a aspectos cotidianos relacionados con su uso, lo que favorece que las recomendaciones se puedan implementar sin dificultades en la práctica diaria. El panel está convencido de que su seguimiento mejoraría el manejo de los pacientes y, por lo tanto, de su pronóstico.

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

El proyecto estuvo financiado por Gebro Pharma, que no intervino en el diseño del proyecto ni en el desarrollo de las recomendaciones.

Conflicto de intereses

Los autores recibieron remuneración económica de Gebro Pharma por el servicio prestado en el desarrollo del proyecto.

Agradecimientos

A la doña Estíbaliz Loza por su inestimable ayuda y soporte para la elaboración de este documento.

Bibliografía

- 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.
- Mouterde G, Baillet A, Gaujoux-Viala C, Cantagrel A, Wendling D, Le Loet X, et al. Optimizing methotrexate therapy in rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Joint Bone Spine*. 2011;78:587-92.
- Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, Smolen JS, Buch M, Gossec L, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: A systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:529-35.
- Tornero Molina J, Ballina García FJ, Calvo Alen J, Caracuel Ruiz MA, Carbonell Abello J, Lopez 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.
- Sanmarti 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.
- 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.
- Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, Bombardier C. Efficacy and toxicity of methotrexate (MTX) monotherapy versus MTX combination therapy with non-biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1105-12.
- Wegrzyn 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.
- Branco JC, Barcelos A, de Araujo FP, Sequeira G, Cunha I, Patto JV, et al. Utilization of subcutaneous methotrexate in rheumatoid arthritis patients after failure or intolerance to oral methotrexate: A multicenter cohort study. *Adv Ther*. 2016.
- Yadlapati S, Efthimiou P. Inadequate response or intolerance to oral methotrexate: Is it optimal to switch to subcutaneous methotrexate prior to considering therapy with biologics? *Rheumatol Int*. 2016;36:627-33.
- 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.
- Mainman H, McClaren E, Heycock C, Saravanan V, Hamilton J, Kelly C. When should we use parenteral methotrexate? *Clin Rheumatol*. 2010;29:1093-8.
- Black N, Murphy M, Lamping D, McKee M, Sanderson C, Askham J, et al. Consensus development methods: A review of best practice in creating clinical guidelines. *J Health Serv Res Policy*. 1999;4:236-48.
- CEBM. Medicine. University of Oxford. CEBE 2011 [consultado 01 Ene 2016]. Disponible en: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>. on 11/04/2013 2013
- 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 ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1549-51.
- Hamilton RA, Kremer JM. Why intramuscular methotrexate may be more efficacious than oral dosing in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1997;36:86-90.
- Hoekstra M, Haagsma C, Neef C, Proost J, Knuif A, van de Laar M. Bioavailability of higher dose methotrexate comparing oral and subcutaneous administration in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2004;31:645-8.
- 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.
- Brooks PJ, Spruill WJ, Parish RC, Birchmore DA. Pharmacokinetics of methotrexate administered by intramuscular and subcutaneous injections in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1990;33:91-4.
- Laffogge P, Monjanel-Mouterde S, Durand A, Catalin J, Acquaviva PC. Lack of correlation between pharmacokinetics and efficacy of low dose methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1995;22:844-9.
- Oguy D, Kolliker F, Gerber NJ, Reichen J. Effect of food on the bioavailability of low-dose methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1992;35:611-4.
- 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.
- Islam MS, Haq SA, Islam MN, Azad AK, Islam MA, Barua R, et al. Comparative efficacy of subcutaneous versus oral methotrexate in active rheumatoid arthritis. *Mymensingh Med J*. 2013;22:483-8.
- Bingham SJ, Buch MH, Lindsay S, Pollard A, White J, Emery P. Parenteral methotrexate should be given before biological therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42:1009-10.
- Borman P, Demir G, Kaygisiz F, Okumus M. Subcutaneous (sc) methotrexate (MTX) is better and well-tolerable than oral MTX in rheumatoid arthritis patients, switched from oral to sc administration due to gastrointestinal side effects. *Open Rheumatol J*. 2014;8:18-9.
- Griffin AJ, Erkeller-Yuksel F. Parenteral methotrexate should be given before biological therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43:678, author reply 678-679.
- 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.
- Arthur AB, Klinkhoff AV, Teufel A. Safety of self-injection of gold and methotrexate. *J Rheumatol*. 1999;26:302-5.
- Freundlich B, Kivitz A, Jaffe JS. Nearly pain-free self-administration of subcutaneous methotrexate with an autoinjector: Results of a phase 2 clinical trial in patients with rheumatoid arthritis who have functional limitations. *J Clin Rheumatol*. 2014;20:256-60.
- Bharadwaj A, Agrawal S, Batley M, Hammond A. Use of parenteral methotrexate significantly reduces the need for biological therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:222.
- Muller RB, von Kempis J, Haile SR, Schiff MH. Effectiveness, tolerability, and safety of subcutaneous methotrexate in early rheumatoid arthritis: A retrospective analysis of real-world data from the St. Gallen cohort. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45:28-34.
- Striesow F, Brandt A. Preference, satisfaction and usability of subcutaneously administered methotrexate for rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis: Results of a postmarketing surveillance study with a high-concentration formulation. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2012;4:3-9.
- Thornton C, Ong V, Ward J, Kennedy N, Steuer A. Comment on: Use of parenteral methotrexate significantly reduces the need for biological therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:1438, author reply 1438.
- Scott DG, 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.
- Rutkowska-Sak L, Rell-Bakalarska M, Lisowska B. Oral vs. subcutaneous low-dose methotrexate treatment in reducing gastrointestinal side effects. *Reumatologia*. 2009;47:207-11.
- Thompson RN, Watts C, Edelman J, Esdaile J, Russell AS. A controlled two-centre trial of parenteral methotrexate therapy for refractory rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1984;11:760-3.
- Muller-Ladner U, Rockwitz K, Brandt-Jurgens J, Haux R, Kastner P, Braun J, et al. Tolerability and patient/physician satisfaction with subcutaneously administered methotrexate provided in two formulations of different drug concentrations in patients with rheumatoid arthritis. *Open Rheumatol J*. 2010;4:15-22.
- Demary W, Schwenke H, Rockwitz K, Kastner P, Liebhaber A, Schoo U, et al. Subcutaneously administered methotrexate for rheumatoid arthritis, by prefilled syringes versus prefilled pens: Patient preference and comparison of the self-injection experience. *Patient Prefer Adherence*. 2014;8:1061-71.
- Burbage G, Gupta R, Lim K. Intramuscular methotrexate in inflammatory rheumatic disease. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:1156.
- Hameed B, Jones H. Subcutaneous methotrexate is well tolerated and superior to oral methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2010;13:e83-4.
- Rau R, Herborn G, Menninger H, Blechschmidt J. Comparison of intramuscular methotrexate and gold sodium thiomalate in the treatment of early erosive rheumatoid arthritis: 12 month data of a double-blind parallel study of 174 patients. *Br J Rheumatol*. 1997;36:345-52.
- Michaels RM, Nashel DJ, Leonard A, Sliwinski AJ, Derbes SJ. Weekly intravenous methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1982;25:339-41.
- Bakker MF, Jacobs JW, Welsing PM, van der Werf JH, Linn-Rasker SP, van der Veen MJ, et al. Are switches from oral to subcutaneous methotrexate or addition of cyclosporin to methotrexate useful steps in a tight control treatment strategy for rheumatoid arthritis? A posthoc analysis of the CAMERA study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1849-52.
- Lambert CM, Sandhu S, Lochhead A, Hurst NP, McRorie E, Dhillon V. Dose escalation of parenteral methotrexate in active rheumatoid arthritis that has been unresponsive to conventional doses of methotrexate: A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50:364-71.
- O'Dell J, Roh M, Cohen S, Carter Thorne J, Mikuls T. Underuse of methotrexate (MTX) in the treatment of rheumatoid arthritis (RA) in the United States (US): Results of a claims analysis. *Arthritis Rheum*. 2015;67 Supplement S10:2368-9.
- Schiff M, Sadowski P. Oral to subcutaneous methotrexate dose-conversion strategies in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2015;67 Supplement S10:3831.

48. Crespo C, Brosa M, Galvan J, Carbonell J, Maymo J, Marengo JL, et al. [Pharmacoeconomic analysis of metoject (R) in the treatment of rheumatoid arthritis in Spain] [artículo en español]. *Reumatol Clin*. 2010;6:203–11.
49. Linde L, Hetland ML, Ostergaard M. Drug survival and reasons for discontinuation of intramuscular methotrexate: A study of 212 consecutive patients switching from oral methotrexate. *Scand J Rheumatol*. 2006;35:102–6.
50. Visser K, Katchamart W, Loza E, Martinez-Lopez JA, Salliot C, Trudeau J, et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: Integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1086–93.
51. Todoerti M, Maglione W, Bernero E, Bortoluzzi A, Colaci M, Galuppi E, et al. Systematic review of 2008-2012 literature and update of recommendations for the use of methotrexate in rheumatic diseases, with a focus on rheumatoid arthritis. *Reumatismo*. 2013;65:207–18.
52. Katchamart W, Bourre-Tessier J, Donka T, Drouin J, Rohekar G, Bykerk VP, et al. Canadian recommendations for use of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2010;37:1422–30.