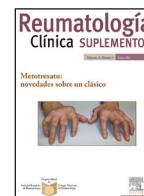




Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Metotrexato: novedades sobre un clásico

Utilidad clínica de la vía parenteral para la administración de metotrexato a pacientes con enfermedades reumáticas

Jesús Tornero Molina

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

RESUMEN

Palabras clave:

Metotrexato
Uso parenteral
Artritis reumatoide
Eficacia
Seguridad

El metotrexato es la piedra angular del tratamiento de muchas enfermedades inflamatorias crónicas, incluyendo la artritis reumatoide. Su biodisponibilidad aumenta significativamente cuando se administra por vía parenteral, especialmente a partir de dosis de 15 mg semanales. Dosis superiores a esta administradas por vía oral pueden presentar una absorción defectuosa y limitar la rentabilidad terapéutica del fármaco. Se revisa la eficacia y seguridad de la administración del metotrexato por vía parenteral para el control de las enfermedades inflamatorias crónicas, fundamentalmente en la artritis reumatoide.

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

Clinical utility of parenteral methotrexate administration in patients with rheumatic diseases

ABSTRACT

Keywords:

Methotrexate
Parenteral use
Rheumatoid arthritis
Efficacy
Safety

Methotrexate is the cornerstone of the treatment of many chronic inflammatory diseases, including rheumatoid arthritis. Its bioavailability increases significantly when administered through the parenteral route, especially at dosages of 15 mg weekly or higher. Higher oral dosages can present deficient absorption and limit the therapeutic effectiveness of the drug. This article reviews the safety and effectiveness of parenteral methotrexate administration for the control of chronic inflammatory diseases, mainly rheumatoid arthritis.

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

Introducción

El metotrexato (MTX) es la piedra angular sobre la que se edifica el tratamiento de la artritis reumatoide (AR)¹. Su absorción gastrointestinal varía entre unos individuos y otros; efectivamente, la biodisponibilidad del fármaco cuando se administra por vía oral (v.o.) es muy diversa entre los pacientes y disminuye al incrementarse la edad^{2,3}. De esta forma, dosis > 15 mg semanales, habitualmente utilizadas para el control de las enfermedades inflamatorias crónicas, administradas por v.o. pueden tener una absorción defectuosa en algunos pacientes, o resultar mal toleradas por otros (con náuseas y vómitos). Todos estos inconvenientes, que pueden acabar limitando la utilidad clínica del fármaco, se pueden superar si se recurre a su administración por vía parenteral (subcutánea o intramuscular)³.

Bases farmacológicas

La biodisponibilidad mide la cantidad de un fármaco liberada a la circulación sistémica⁴. Cuando se administra MTX por v.o., su biodisponibilidad puede estar limitada por una absorción incompleta en el tracto gastrointestinal, así como por su metabolismo "de primer paso" hepático. Después de su ingesta, el MTX se absorbe activamente en el yeyuno proximal. Esta absorción es muy variable entre individuos, con una biodisponibilidad media absoluta que varía entre el 30 y el 90%⁵⁻⁷. El primer paso hepático degrada el 10% de la dosis absorbida y origina 7-OH-MTX⁸, con una variabilidad interindividual que oscila entre el 0,9 y el 13,2%⁹. Estas diferencias se explican por la distinta actividad, según los individuos, de la aldehído oxidasa y la xantina oxidasa, enzimas que intervienen en el catabolismo del MTX^{9,10}. La absorción no se afecta por la comida ni presenta una variación circadiana¹¹.

La absorción del MTX oral a dosis altas (> 15 mg/día) puede estar condicionada por la saturación del transportador 1 del folato redu-

Correo electrónico: jtorneromolina@ser.es

Tabla 1
Biodisponibilidad relativa oral/parenteral para distintas dosis de metotrexato (MTX) en distintos estudios

Referencia	Indicación, población	Tamaño grupo	Comparación	Rango de dosis	Resultados
5	AR, adultos	10	MTX v.o. frente a i.v.	Única 15 mg	BA v.o./BA i.v. = 0,67
12	AR, adultos	15	MTX v.o. frente a s.c.	25-40 mg semanal	BA v.o./BA s.c. = 0,64
8	AR, adultos	9	MTX v.o. frente a s.c., i.m.	Única 15 mg	No diferencia en AUC _{0-170h} para administración v.o., s.c. e i.m.
20	AR, adultos	41	MTX v.o. frente a i.v.	10 mg/m ²	BA v.o./BA i.v. = 0,70
21	AR, adultos	21	MTX v.o. frente a i.m.		BA v.o./BA i.m. = 0,85 (solución oral) y 0,87 (tableta)

AR: artritis reumatoide; AUC: área bajo la curva de concentración plasmática relacionada con el tiempo; BA: biodisponibilidad; i.m.: administración por vía intramuscular; i.v.: administración por vía intravenosa; s.c.: administración por vía subcutánea; v.o.: administración por vía oral.

cido (RFC-1), un transportador transmembrana ubicuo. De hecho, parece ser que si las dosis de 20-25 mg se dividen en 2 administraciones separadas por más de 8 h, la absorción gastrointestinal mejora, al no saturarse el transportador^{12,13}. La inyección de MTX por vía subcutánea (s.c.) o intramuscular (i.m.) facilita la llegada del fármaco al compartimiento vascular. Por este mecanismo puede explicarse la mejor eficacia clínica descrita. Además, como la inyección s.c. o i.m. minimiza el "primer paso" hepático en el catabolismo del MTX, se degrada menos cantidad de la dosis administrada del fármaco en el hígado.

Después de su captación por las células, el MTX es estabilizado por la adición enzimática de residuos 1-5 de ácido glutámico, formando poliglutamatos bioactivos de cadena larga de MTX (MTX PG1-5). Estos compuestos se acumulan dentro de la célula, permanecen largo tiempo y desencadenan la actividad antiinflamatoria del MTX¹⁵, inhibiendo enzimas como la AICAR (5-aminoimidazol-4 carboxamida ribonucleótido transformilasa)^{16,17}. Los MTX PG alcanzan su estado de equilibrio después de meses de administración de una dosis estable. Ello les resta utilidad como marcadores séricos de ajuste terapéutico en la fase inicial de búsqueda y escalado rápido de dosis¹⁸. Además, no hay una relación absoluta entre los valores de los MTX PG y la toxicidad o eficacia del fármaco¹⁹.

Distintos estudios^{5,8,12,20,21} demuestran que la biodisponibilidad relativa del MTX por v.o., en comparación con la vía parenteral, es buena a dosis bajas, pero disminuye a medida que se aumenta la cantidad administrada (tabla 1). A partir de dosis > 15 mg semanales, la cantidad de fármaco disponible en el compartimiento vascular es claramente favorable a la vía parenteral. En uno de estos estudios farmacocinéticos²¹ 12 varones sanos recibieron 15 mg s.c. de MTX de una solución con una concentración de 50 o 10 mg/ml. Ambas concentraciones fueron bioequivalentes; sin embargo, la tasa de absorción (concentración máxima [C_{max}]) fue mayor después de administrar la solución más concentrada.

Uno de estos análisis farmacológicos¹² se realizó en 15 pacientes con AR que tomaban una dosis estable de MTX; después de 2 semanas de tratamiento, la biodisponibilidad media tras la ingesta de MTX oral era significativamente menor con respecto a la administración s.c. Además, el paso desde la v.o. a la s.c. en pacientes con AR activa (DAS [Disease Activity Score] > 3) resultó en un cambio sustancial en la proporción de poliglutamatos de cadena larga de MTX intraeritrocitarios. Aunque este hallazgo se asoció a una mayor respuesta clínica en esta cohorte de pacientes, la utilidad de estos como predictores de una buena respuesta al MTX precisa de estudios adicionales para ser confirmada definitivamente, como ya se ha mencionado anteriormente.

Schiff et al²² han comparado, en pacientes con AR, la biodisponibilidad relativa, la seguridad y la tolerabilidad del MTX oral y el administrado por vía s.c., con un nuevo dispositivo autoinyector comercializado en Estados Unidos. Para ello realizaron un ensayo clínico aleatorizado, abierto, cruzado, en 47 pacientes adultos tratados con MTX durante un período ≥ 3 meses. El objetivo primario del estudio era comparar la biodisponibilidad de MTX oral frente a la de MTX s.c.,

y si la inyección s.c. en abdomen mostraba parámetros farmacocinéticos similares a la realizada en el muslo.

Los pacientes fueron asignados para recibir aleatoriamente una dosis de MTX por v.o. o en administración s.c. en abdomen o muslo. La dosis semanal elegida de MTX (10, 15, 20 o 25 mg) se estableció de acuerdo con las necesidades previas de dosificación de los pacientes para la v.o. Durante las 24 h siguientes a cada administración se obtuvieron muestras para el análisis farmacológico.

El AUC (área bajo la curva) de las concentraciones séricas de MTX en función del tiempo, desde el instante 0 a las 24 h, mostró siempre valores superiores para la administración parenteral que para la oral (fig. 1). El MTX oral alcanzó además una fase de meseta en el crecimiento progresivo de su C_{max} sérica para dosis ≥ 15 mg/7 días, que no se observó con las administraciones por vía s.c. En estas últimas, la exposición a MTX siguió experimentando incrementos progresivos de las concentraciones séricas de una forma proporcional a la dosis total semanal administrada. La administración s.c. del MTX no mostró variaciones en sus parámetros farmacocinéticos, independientemente del lugar donde se verificara (muslo o abdomen).

Este estudio plantea, pues, la posibilidad de que no exista ventaja adicional en incrementar la dosis de MTX oral por encima de 15 mg semanales. El MTX s.c. exhibe, a diferencia del oral, un incremento lineal de su concentración plasmática de forma proporcional a la dosis, sin mesetas. Para cada dosis analizada, la administración s.c. siempre obtuvo más exposición sérica al MTX. No se observó, además, un incremento en los episodios adversos derivados del uso parenteral del MTX.

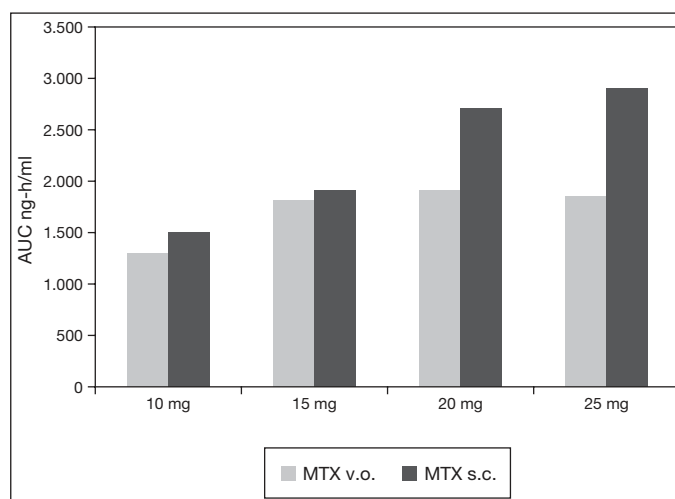


Figura 1. Concentraciones séricas alcanzadas con distintas dosis de metotrexato (MTX) administradas por vía oral (v.o.) o subcutánea (s.c.): la administración v.o. presenta una fase de meseta en la concentración sérica alcanzada para el fármaco, a partir de dosis ≥ 15 mg²². AUC: área bajo la curva concentración frente a tiempo.

Eficacia clínica

Braun et al²³ realizaron en 2008 un ensayo clínico de referencia, en el que se comparó la eficacia y la seguridad de la administración oral y s.c. de MTX. Se incluyeron 384 pacientes con AR activa definida por DAS28 \geq 4, y que nunca habían recibido MTX anteriormente.

Se excluyeron pacientes tratados con fármacos biológicos. Si el paciente había recibido de forma previa algún fármaco modificador de la enfermedad (FAME) sintético distinto del MTX, lo debía suspender desde al menos 2 semanas antes de la aleatorización (más de 4 semanas si se trataba de la leflunomida). Los pacientes incluidos se aleatorizaron con esquema 1:1 para recibir 15 mg semanales de MTX por v.o. o s.c. La figura 2 muestra la respuesta clínica de los pacientes en las 2 ramas de tratamiento en la semana 24. El tiempo en alcanzar la respuesta ACR20 fue más corto en los pacientes que recibían el MTX por vía s.c. (2 semanas) que en aquellos que lo ingirieron por v.o. (4 semanas). Un análisis exploratorio sugiere que el efecto de utilizar la vía s.c. es mayor en los pacientes con enfermedad de mayor tiempo de evolución y con actividad clínica más establecida. La tasa de episodios adversos en general y de efectos secundarios graves fue similar en los 2 grupos de tratamiento. La interrupción por efectos adversos fue mayor en la rama s.c. que en la oral de MTX (el 9,3 frente al 4,3%). La diarrea y la elevación de transaminasas, no obstante, aparecieron con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron MTX oral (tabla 2).

Solo el 14% de los pacientes fueron clasificados como no respondedores ACR20 en la semana 16. Estos individuos fueron reasignados de la siguiente forma: a) si recibían 15 mg v.o. se pasaron a 15 mg s.c., y b) si recibían 15 mg s.c. comenzaron a recibir 20 mg por la misma vía. El cambio de la ruta de administración del MTX (de oral a s.c.) manteniendo la dosis de 15 mg semanales se asoció a respuesta ACR20 en el 30% de los sujetos. El ascenso de la dosis semanal s.c. desde los 15 a los 20 mg rescató respuesta ACR20 en otro 23% adicional de pacientes.

Estos resultados sugieren que la iniciación de la terapia con MTX por vía s.c., partiendo de una dosis de 15 mg a la semana, durante un período de 24 semanas, es una alternativa útil para controlar la enfermedad, especialmente en sujetos con enfermedad grave. En estos pacientes, la respuesta obtenida (el 78% de individuos consiguen respuesta ACR20) supera a la clásica tasa de respuesta del MTX oral (60%).

Múltiples estudios posteriores²⁴⁻²⁷ avalan la utilidad clínica de la vía parenteral para la administración del MTX en pacientes que no han respondido previamente al MTX oral. Hammond y Batley²⁸ han comunicado recientemente un estudio realizado con el objetivo de

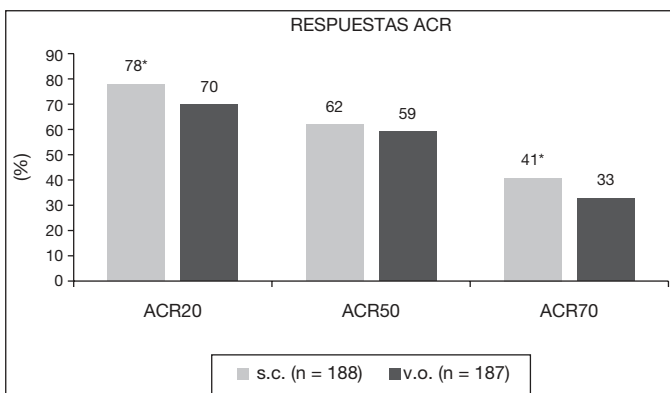


Figura 2. Comparación de la eficacia de metotrexato (MTX) administrado por vía oral (v.o.) y subcutánea (s.c.) en pacientes con artritis reumatoide activa (DAS28 \geq 4) que no habían recibido previamente MTX. Respuesta clínica (porcentaje de respuestas ACR) de los pacientes en las 2 ramas de tratamiento en la semana 16²³. *p < 0,05.

Tabla 2

Efectos adversos observados en la administración de metotrexato (MTX) vía oral (v.o.) frente a subcutánea (s.c.). Porcentaje de efectos adversos²³

Efecto adverso	s.c. (%)	v.o. (%)
Efecto adverso al menos moderado	41	41
Efecto adverso grave	5,7	4,3
Interrupción por efecto adverso	9,3	4,3
Diarrea	2,6	6,9
Náusea	16,6	12,2
Estomatitis	3,1	3,7
Incremento ALT	1,6	4,3

ALT: alanina aminotransferasa.

medir la duración del tratamiento y del control de la AR en pacientes que cambiaron de la vía de administración oral a la s.c. con MTX. Para ello realizaron un análisis retrospectivo de individuos en Reino Unido entre 2003 y 2011. Durante este período, por práctica clínica, todo paciente con AR que precisó de un incremento de la dosis de MTX oral fue transferido a inyección s.c. del fármaco. Estos investigadores midieron la actividad clínica del proceso (por el índice DAS28) antes del cambio y 6 meses después, así como el tiempo de duración de la terapia. Revisaron 112 pacientes con una edad media de 60,1 años y duración media de la enfermedad de 9,6 años. La dosis media de MTX utilizada fue de 19,35 mg/semana. El 44% de los enfermos cambió de la v.o. a la s.c.: el 41% por intolerancia y el 59% por ineficacia.

Tras el cambio, la duración de la monoterapia con MTX s.c. fue de 32,4 meses; en los que cambiaron por intolerancia fue de 28,6 meses y en los que lo hicieron por ineficacia fue de 34,59 meses, siempre en valores medios. En la figura 3 se representa el cambio medio en la actividad de la enfermedad medida por DAS28 tras el paso de administración oral a s.c. Como se puede observar en dicha figura y en lo anteriormente expuesto, el cambio de v.o. a s.c., por razones de ineficacia o intolerancia al MTX, mejora el control de la AR, aumenta el porcentaje de pacientes en remisión y alarga la supervivencia del fármaco. En el estudio CAMERA²⁶, de 151 pacientes con AR, 57 necesitaron cambio a MTX s.c. (21 por efectos adversos y 36 por ineficacia). El descenso medio de la puntuación de DAS28 después de aplicar este cambio fue de 0,30 unidades (p < 0,05).

Otra investigación²⁹ evaluó la duración de la monoterapia con MTX asociada a su administración por vía s.c., analizando la información contenida en la base de datos de Veteran Affairs de Estados Unidos. Para ello se estudió, en el período comprendido entre octubre de 1999 y septiembre de 2009, en todos los pacientes con AR que recibieron MTX durante un período superior a los 90 días, si los individuos con administración s.c. del agente farmacológico se mantenían más tiempo con esta terapia. Para ello se registró la duración de la monoterapia con MTX antes de un cambio terapéutico, definido como: a) cambio o adición de 1 o más FAME y, b) incremento de la dosis de glucocorticoide > 2,5 mg de prednisona o su equivalente. También se comparó la toxicidad hepática entre las 2 vías de administración del MTX, midiendo las enzimas hepáticas en ambos grupos.

Se estudiaron 7.017 pacientes con AR que habían tomado MTX más de 90 días; la mayoría eran varones, de edad \geq 55 años. De ellos, 3.910 individuos requirieron cambios terapéuticos. Entre los pacientes que los precisaron, los que recibieron MTX oral lo hicieron durante 627 días y los que lo recibieron por vía s.c., durante 962 días. Un análisis de regresión logística ajustado permitió establecer que el uso de MTX inyectable se asoció a una mayor duración de la monoterapia con MTX (p < 0,001). No se encontraron, además, diferencias en los valores séricos de AST/ALT entre los 2 grupos.

En fechas recientes se han comunicado los resultados de un análisis retrospectivo en 182 pacientes con artropatías inflamatorias cró-

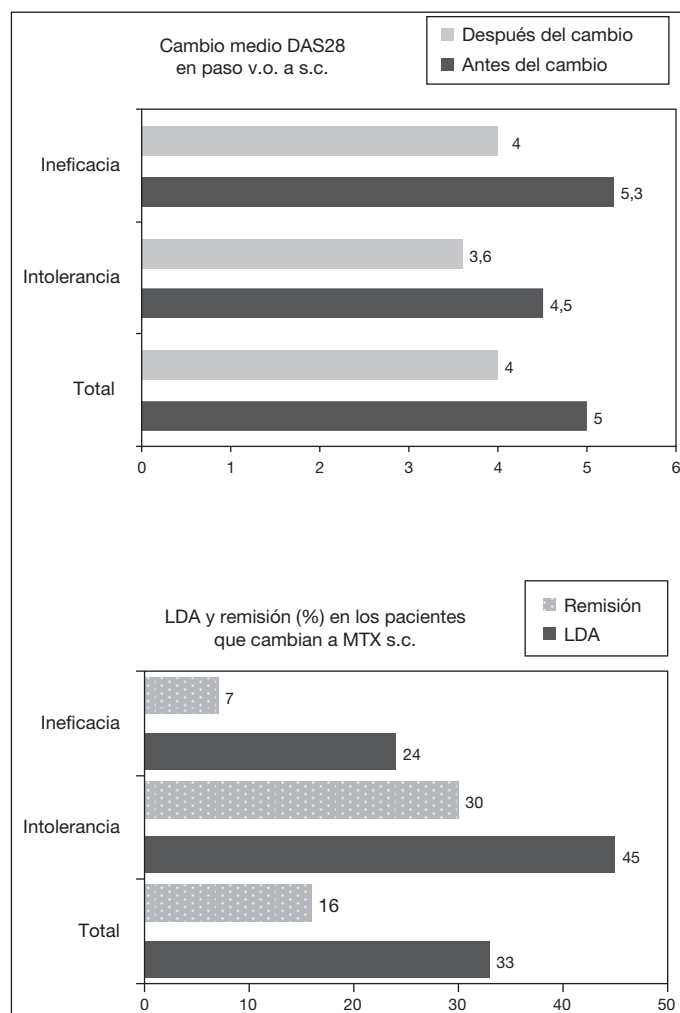


Figura 3. Repercusión en la actividad clínica de la artritis reumatoide tras el cambio en la vía de administración de metotrexato (MTX) —paso de vía oral (v.o.) a vía subcutánea (s.c.)—, tanto para los pacientes que cambian por ineficacia como para los que lo hacen por intolerancia²⁸. DAS: Disease Activity Score; LDA: baja actividad de la enfermedad medida por índice DAS.

nicas, que cambiaron de la v.o. a la s.c. de MTX, la mayoría por ineficacia de la primera. El tiempo medio de seguimiento tras el cambio fue de 46 meses³⁰. Al cabo de este período, el 79% de los individuos seguía con MTX inyectable; el 39% de los sujetos que suspendieron MTX subcutáneo precisaron la adición de un FAME biológico, frente al 28% de los que lo continuaron. Los autores concluyen que: a) un amplio porcentaje de pacientes intolerantes al MTX oral toleran el MTX inyectable; b) la mayor supervivencia del MTX cuando se cambia a administración parenteral sugiere un aumento de su efectividad, y c) los sujetos que mantienen el tratamiento con MTX subcutáneo necesitan con menor frecuencia asociar fármacos biológicos.

Rau et al³¹ estudiaron la progresión del daño estructural radiológico en pacientes con AR erosiva precoz tratados durante 3 años con MTX i.m. o sales de oro parenterales. Después de este período, el 50% de los sujetos que recibieron MTX y el 45% de los que se inyectaron sales de oro mostraban una progresión mínima o nula del daño radiológico articular.

Distintas revisiones sistemáticas de la bibliografía³²⁻³⁵ han evaluado la ruta óptima de administración de MTX en la AR, concluyendo que a partir de 15 mg de dosificación semanal, la administración s.c. de las distintas dosis crecientes analizadas se asocia a una mejor respuesta comparada con la toma oral (*odds ratio* para ACR20: 1,7;

intervalo de confianza del 95%, 1,01-2,9). La vía parenteral de administración podría estar asociada a un riesgo similar de aparición de episodios adversos, aunque estudios observacionales^{36,37} sugieren un descenso de estos (sobre todo de los gastrointestinales) con la administración s.c. del MTX. La iniciativa 3E³⁸, basándose en una de estas revisiones³³, aconseja empezar el tratamiento con MTX por v.o. hasta la máxima dosis tolerada, con un cambio consiguiente a la inyección s.c. en caso de respuesta insuficiente o intolerancia.

Diferentes autores^{36,37} han estudiado también la repercusión clínica del retorno a la v.o. después de haber conseguido una situación de baja actividad o remisión clínica de la AR con la administración de MTX parenteral. En estas situaciones, la transferencia directa de la misma dosis puede resultar insuficiente y originar una reactivación de la enfermedad. Se ha sugerido, pues, a partir de estudios observacionales, que cuando se realice esta transferencia se incremente la dosis oral en 2,5-5 mg semanales con respecto a la dosis parenteral de partida, para mantener el control del proceso³⁹. De cualquier manera, si con esta estrategia no se consiguiera un efecto positivo, la vuelta a la vía s.c. restauraría la situación estable previa de la enfermedad.

La tasa descrita de interrupción de MTX por intolerancia gástrica es del 28,6%, con un intervalo de interrupción de $8,1 \pm 11,5$ meses de media; más de la mitad de los abandonos ocurren en los 3 primeros meses de tratamiento⁴⁰. No se asocian a sexo, edad ni diagnóstico. Más de la mitad de los pacientes que cambian por este motivo a la vía parenteral acaban tolerando el tratamiento (52,6%). Efectos tóxicos como la estomatitis, la alopecia y las citopenias, que están muy relacionados con la acción antiproliferativa del MTX y podrían ser dependientes de la dosis, no son, sin embargo, más frecuentes con el uso de MTX parenteral. Clínicamente, los trastornos hematológicos se han asociado con la insuficiencia renal, por el retraso que origina en la excreción y el incremento de los valores séricos de MTX^{38,41}.

En un estudio⁴² se observó que en niños con artritis idiopática juvenil (AIJ) que no responden a MTX oral después de 3 meses de tratamiento, el cambio a la administración s.c. consigue un rescate de la eficacia del tratamiento en más del 70% de los casos, con un buen perfil de seguridad. Sin embargo, una exploración retrospectiva del registro de metotrexato alemán⁴³ no encuentra, en pacientes pediátricos, una ventaja de la vía parenteral con respecto a la oral, en lo que respecta a eficacia y tolerabilidad⁴⁴. Hasta la fecha, toda la información disponible sobre el uso de MTX s.c. en la AIJ procede de estudios abiertos y no de estudios controlados comparativos.

Una encuesta remunerada *online* realizada a pacientes exploró la tolerabilidad del MTX s.c. frente a su ingesta oral⁴⁵. Se incluyeron 346 sujetos con artritis que habían recibido MTX oral o inyectable en los últimos 12 meses y que, además, presentaban el inicio reciente de un agente biológico asociado. La diarrea y el vómito se detectaron con mayor frecuencia en pacientes con MTX oral. Esto puede condicionar la satisfacción con el tratamiento y la adherencia, e incluso obligar a cambiar la vía de administración o suspender el MTX.

Mainman et al⁴⁶ han analizado, en Reino Unido, el uso de MTX parenteral para el tratamiento de la AR. Encontraron que el 10% del total de sus pacientes con AR recibía MTX parenteral; de estos, el 75% cumplía criterios para haberle indicado un agente biológico. Los sujetos con MTX parenteral tienden a ser más jóvenes y a tener valores extremos de índice de masa corporal (IMC). Efectivamente, estos autores encuentran una distribución bimodal del IMC en sus pacientes con AR que reciben MTX parenteral, y estos se agrupan en IMC bajos (< 22 kg/m² superficie corporal) o muy altos (> 33 kg/m² superficie corporal). Ello se podría relacionar, según los autores, con cuadros de malabsorción intestinal o de refractariedad/intolerancia gastrointestinal asociada a la obesidad, respectivamente. Un análisis de costes basado en los datos anteriores muestra que de cada 1.000 pacientes con AR, 48 podrían recibir terapia con MTX parenteral y 36 de estos alcanzarían respuestas clínicas de eficacia similares a los anti-TNF. Ello supondría un ahorro indudable de costes, según estos autores.

Tabla 3
Estudios clínicos que avalan la utilidad clínica de la vía parenteral para la administración del metotrexato (MTX) en pacientes con artritis reumatoide (AR)

Referencia	Diseño	Características	Intervención	Variable desenlace	Resultados
34	Revisión sistemática 2a	11 estudios de pacientes con AR tratados con MTX	Cambio en la dosis y vía de administración de MTX	Actividad enfermedad (respuesta ACR o DAS28)	Para conseguir respuesta rápida se aconseja: escalada rápida de dosis, cambio a vía parenteral de MTX cuando la terapia oral falla
38	Revisión sistemática 1a	38 publicaciones incluyendo 3 EC doble ciego (481 pacientes con AR) y 2 EC abiertos (484 pacientes con AR)	Cambio en la dosis y vía de administración de MTX	Variables de desenlace clínicas, radiológicas y de seguridad	Para conseguir respuesta rápida se aconseja: escalada rápida de dosis, cambio a vía parenteral de MTX cuando la terapia oral falla
24	EC abierto prospectivo aleatorizado 1b	AR activa (n = 96)	MTX s.c. frente a v.o. a dosis equivalentes	Variables de desenlace clínicas y de seguridad	MTX s.c. más eficaz que v.o. a dosis equivalentes
25	Estudio longitudinal con cambio desde v.o. a s.c. de MTX	AR activa del adulto (n = 30)	Cambio a MTX s.c. desde MTX v.o.	Actividad de la enfermedad (DAS28, NAT) Valores de MTX PG	Descenso en DAS28 > 0,6 en AR activa con incremento de MTX PG de cadena larga
29	Cohorte retrospectiva 2b	Veteranos de EE.UU. con diagnóstico reciente de AR (n = 7.017)		Dosis de MTX inicial y máxima, vía de administración y tasa de supervivencia de MTX	Mayor dosis de MTX y administración de MTX inyectado aumentan la posibilidad de retención del MTX
26	EC abierto prospectivo aleatorizado 1b	AR del adulto de menos de 1 año de evolución sin FAME previos	Cambio a MTX s.c. desde MTX v.o. a la misma dosis frente a MTX + ciclosporina	Cambio en la enfermedad	Cambio a MTX s.c. es útil (descenso de DAS28 con MTX > 0,5)

AR: artritis reumatoide; EC: ensayo clínico; FAME: fármacos modificadores de la enfermedad; MTX PG: poliglutamatos de metotrexato; s.c.: subcutáneo; v.o.: vía oral. Cambios en DAS28 > 0,6 se consideran moderadamente eficaces. Modificada de referencia 32

Evidentemente, uno de los aspectos más relevantes a considerar es la repercusión económica que conlleva la utilización de la vía parenteral y el ahorro que puede suponer su introducción antes de iniciar una terapia biológica. Hassanzadeh et al⁴⁷ encontraron que el 49% de un grupo de pacientes con AR permanecía bien controlado durante largo tiempo con una monoterapia exclusiva de MTX s.c.; calcularon que el coste del tratamiento de 1 año con un fármaco anti-TNF en Reino Unido se podría reducir 10 veces utilizando con una similar eficacia clínica, en determinados pacientes, la administración parenteral de MTX.

Conclusión

Los datos disponibles anteriormente expuestos sugieren que la administración s.c. de MTX (especialmente en pacientes con AR con enfermedad activa y temprana) es muy eficaz (tabla 3). El inicio en esta situación clínica de un tratamiento con 15 mg semanales parenterales de MTX permite alcanzar un porcentaje de respuesta ACR20 cercano al 80%²³. En sujetos con poca adherencia al tratamiento, eficacia inadecuada de la v.o. e intolerancia y/o efectos secundarios gastrointestinales, el cambio a la inyección parenteral puede resultar especialmente indicado. Además, el incremento en eficacia de la vía s.c. no se suele acompañar de un incremento significativo en la tasa de episodios adversos, con mejoría incluso de la tolerancia digestiva.

Investigaciones realizadas en Canadá y Reino Unido^{43,48,49} permiten, finalmente, sugerir que el cambio a la administración parenteral del MTX puede ser coste-efectivo, al retrasar o evitar la introducción de agentes biológicos. Por todos estos hallazgos, la monoterapia con MTX por vía s.c. se debería considerar como una de las estrategias terapéuticas de primera elección en los pacientes con AR.

Conflicto de intereses

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

Bibliografía

- Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EU-LAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:492-509.
- 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.
- Schiff M, Jaffe J, Freundlich B, Madsen P. New autoinjector technology for the delivery of subcutaneous methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Rev. Med. Devices*. 2014;11:447-55.
- Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products – General Considerations. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), March. 2003, revision 1. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070124.pdf>
- Oguey D, Kölliker 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.
- Bannwarth B, Pehourcq F, Schaefferbeke T, Dehais J. Clinical pharmacokinetics of low-dose pulse methotrexate in rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacokin*. 1996;30:194-210.
- Lebbe C, Beyeler C, Gerber NJ, Reichen J. Intraindividual variability of the bioavailability of low dose methotrexate after oral administration in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1994;53:475-7.
- Seideman P, Beck O, Eksborg S, Wennberg M. The pharmacokinetics of methotrexate and its 7-hydroxy metabolite in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol*. 1993;35:409-12.
- Baggott JE, Morgan SL. Methotrexate catabolism to 7-hydroxymethotrexate in rheumatoid arthritis alters drug efficacy and retention and is reduced by folic acid supplementation. *Arthritis Rheum*. 2009;60:2257-61.
- Chládek J, Martinková J, Sispara L. An in vitro study on methotrexate hydroxylation in rat and human liver. *Physiol Res*. 1997;46:371-9.
- Shoda H, Inokuma S, Yajima N, Tanaka Y, Oobayashi T, Setoguchi K. Higher maximal serum concentration of methotrexate predicts the incidence of adverse reactions in Japanese rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol*. 2007;17:311-6.
- 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.
- Godfrey C, Sweeney K, Miller K, Hamilton R, Kremer J. The population pharmacokinetics of long-term methotrexate in rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol*. 1998;46:369-76.
- 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.

15. Dervieux T, Greenstein N, Kremer J. Pharmacogenomic and metabolic biomarkers in the folate pathway and their association with methotrexate effects during dosage escalation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3095-103.
16. Baggott JE, Vaughn WH, Hudson BB. Inhibition of 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribotide transformylase, adenosine deaminase and 5'-adenylate deaminase by polyglutamates of methotrexate and oxidized folates and by 5-aminoimidazole-4-carboxamide riboside and ribotide. *Biochem J.* 1986;236:193-200.
17. Allegra CJ, Drake JC, Jolivet J, Chabner BA. Inhibition of phosphoribosylaminoimidazolecarboxamide transformylase by methotrexate and dihydrofolic acid polyglutamates. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1985;82:4881-5.
18. De Rotte MC, De Jong PH, Pluijm SM, Calasan MB, Barendregt PJ, Van Zeven D, et al. Association of low baseline levels of erythrocyte folate with treatment nonresponse at three months in rheumatoid arthritis patients receiving methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2013;65:2803-13.
19. Stamp LK, O'Donnell JL, Chapman PT, Zhang M, James J, Frampton C, et al. Methotrexate polyglutamate concentrations are not associated with disease control in rheumatoid arthritis patients receiving long-term methotrexate therapy. *Arthritis Rheum.* 2010;62:359-68.
20. Herman RA, Veng-Pedersen P, Hoffman J, Koehnke R, Furst DE. Pharmacokinetics of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis patients. *J Pharm Sci.* 1989;78:165-71.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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 ciclosporin to methotrexate useful steps in a tight control treatment strategy for rheumatoid arthritis? A post hoc analysis of the CAMERA study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1849-52.
27. Ng B, Chu A. Factors associated with methotrexate dosing and therapeutic decisions in veterans with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2014;33:21-30.
28. Hammond A, Batley M. Patients with inadequate response to oral MTX maintain satisfactory disease control and curable long-term response when switched to SC MTX monotherapy. *Arthritis Rheum.* 2014;66:S1048.
29. Ng B. Factors associated with methotrexate treatment duration, including subcutaneous use, in patients with rheumatoid arthritis: Observations from the VA database. *Arthritis Rheum.* 2014;66:S1038.
30. Gunn J, Panopolou A, Steuer A. Efficacy and tolerability of subcutaneous methotrexate for inflammatory arthritis: retrospective observational cohort study. *Arthritis Rheum.* 2014;66:S1079.
31. Rau R, Herborn G, Menninger H, Sangha O. Radiographic outcome after three years of patients with early erosive rheumatoid arthritis treated with intramuscular methotrexate or parenteral gold. Extension of a one-year double-blind study in 174 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41:196-204.
32. Goodman SM, Cronstein BN, Bykerk VP. Outcomes related to methotrexate dose and route of administration in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33:272-8.
33. 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.
34. Mouterde G, Baillet A, Gaujoux-Viala C, Cantagrel A, Wendling D, Le Loët X, et al. Optimizing methotrexate therapy in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Joint Bone Spine.* 2011;78:587-92.
35. Cipriani P, Ruscitti P, Carubbi F, Liakouli V, Giacomelli R. Methotrexate in rheumatoid arthritis: optimizing therapy among different formulations. Current and emerging paradigms. *Clin Therap.* 2014;36:427-35.
36. 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.
37. 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.
38. Visser K, Katchamart W, Loza E, Martínez-López 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.
39. Yazici Y, Bata Y. Parenteral methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Bull Hosp Jt Dis.* 2013;71 Suppl 1:S46-8.
40. Dalkilic E, Sahbazlar M, Gullulu M, Yavuz M, Dilek K, Ersoy A, et al. The time course of gastric methotrexate intolerance in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Mod Rheumatol.* 2013;23:525-8.
41. Kuitunen T, Malmstrom J, Palva E, Pettersson T. Pancytopenia induced by low-dose methotrexate. A study of the cases reported to the Finnish Adverse Drug Reaction Register from 1991 to 1999. *Scand J Rheumatol.* 2005;34:238-41.
42. Ruperto N, Murray KJ, Gerloni V, Wulffraat N, De Oliveira SK, Falcini F, et al; Pediatric Rheumatology International Trials Organization. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2191-201.
43. Alsufyani K, Ortiz-Álvarez O, Cabral DA, Tucker LB, Petty RE, Malleon PN. The role of subcutaneous administration of methotrexate, in children with juvenile idiopathic arthritis who have failed oral methotrexate. *J Rheumatol.* 2004;31:179-82.
44. Klein A, Kaul I, Foeldvari I, Ganser G, Urban A, Horneff G. Efficacy and safety of oral and parenteral methotrexate therapy in children with juvenile idiopathic arthritis: an observational study with patients from the German Methotrexate Registry. *Arthritis Care Res.* 2012;9:1349-56.
45. 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.
46. Mainman H, McClaren E, Heycock C, Saravanan V, Hamilton J, Kelly C. When should we use parenteral methotrexate? *Clin Rheumatol.* 2010;29:1093-8.
47. Hassanzadeh R, Mangan C, France J, Bawa S. Subcutaneous methotrexate to cut costs? *J Rheumatol.* 2012;39:1764-5.
48. 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.
49. Lindsay K, Shiela S, Lesley H, Sarah M. Subcutaneous methotrexate is an effective alternative to biologic agents: results of a review of service provided. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45 Suppl 1:i124.