



Metotrexato: novedades sobre un clásico

Metotrexato en el tratamiento de la artritis psoriásica

Julio Ramírez y Juan D. Cañete

Unidad de Artritis, Servicio de Reumatología, Hospital Clínic e IDIBAPS, Barcelona, España

RESUMEN

Palabras clave:

Metotrexato
Artritis psoriásica
Eficacia
Evidencia
Seguridad
Recomendaciones

A pesar de la falta de evidencia sólida en la bibliografía, las recomendaciones de los diferentes grupos internacionales para el tratamiento de la artritis psoriásica sitúan al metotrexato como el fármaco de primera elección. La experiencia clínica acumulada por los reumatólogos con el metotrexato, su perfil de seguridad y el nivel de retención que demuestran los registros nacionales, avalan dicha posición en el algoritmo terapéutico. Sin embargo faltan evidencias sobre su eficacia en otras manifestaciones extraarticulares de la artritis psoriásica, por lo que no se recomienda para el tratamiento de la entesitis ni de la espondilitis. En artritis psoriásica, a diferencia de la artritis reumatoide, no se ha demostrado que el tratamiento combinado sea superior al anti-TNF α . Sin embargo, el metotrexato puede alargar la supervivencia de los fármacos anti-TNF α , fundamentalmente la de los anticuerpos. Se requieren ensayos clínicos controlados para determinar la eficacia del metotrexato en la entesitis y dactilitis psoriásica, así como su papel en la terapia combinada.

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

Methotrexate in the treatment of psoriatic arthritis

ABSTRACT

Keywords:

Methotrexate
Psoriatic arthritis
Efficacy
Evidence
Safety
Recommendations

Despite the lack of solid evidence in the literature, methotrexate (MTX) is recommended as the first choice drug for the treatment of psoriatic arthritis (PsA) by distinct international groups. This position in the therapeutic algorithm is supported by the clinical experience of MTX accumulated by rheumatologists, its safety profile and retention level shown by national registries. However, there is a lack of evidence on the effectiveness of MTX in other extra-articular manifestations of PsA and therefore it is not recommended for the treatment of enthesitis and spondylitis. Combination therapy has not been shown to be superior to anti-TNF α therapy in PsA, unlike rheumatoid arthritis. However, MTX may prolong the survival of anti-TNF α drugs, mainly that of antibodies. Controlled clinical trials are required to determine the efficacy of MTX in enthesitis and psoriatic dactylitis, as well as its role in combination therapy.

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

Introducción

La artritis psoriásica (APs) es una enfermedad inflamatoria crónica del sistema osteomuscular que habitualmente afecta a pacientes con psoriasis. La prevalencia de la psoriasis se sitúa en torno al 2-3% de la población general¹, y entre el 10-30% de estos pacientes desarrollan una APs².

El fenotipo clínico de la APs es muy heterogéneo, incluye formas poliarticulares parecidas a la artritis reumatoide (AR) (30-40%), oligoarticulares con afectación preferente de articulaciones de miembros inferiores (30-40%) y formas puramente axiales indistinguibles de la espondilitis anquilosante (EA) (< 5%). También están las formas mix-

tas, con afectación axial y artritis periférica (25-30%)³. En todas ellas puede aparecer entesitis y dactilitis. Además, estos pacientes suelen tener psoriasis cutánea y ungueal.

La APs es una enfermedad mediada por el sistema inmune, en la que la genética (fundamentalmente, HLA-C*06, HLA-B27*, B-38, B39 y B08; variantes de genes implicado en las vías IL-23/IL-17 y NF- κ B)⁴ y el ambiente (traumatismos, obesidad, tabaco, hipercolesterolemia) interactúan para dar lugar a formas de presentación y evolución de la enfermedad muy diversas⁵. La membrana sinovial de la APs se caracteriza por la presencia de una mayor densidad de células del sistema inmune innato, como neutrófilos y mastocitos, un mayor número de vasos y un menor número de capas del revestimiento sinovial que la AR^{6,7}. En su fisiopatología están implicados tanto el sistema inmune adaptativo (células T y B) como el innato, aunque tiene un notable componente autoinflamatorio⁸.

Correo electrónico: julramga@gmail.com; JCANETE@clinic.ub.es

Aunque el metotrexato (MTX) es utilizado por los dermatólogos para el tratamiento de la psoriasis cutánea desde incluso antes de su aplicación a la AR, los fármacos para el tratamiento de la APs se aprobaron primero para la AR, una enfermedad muy diferente, tanto desde el punto de vista clínico como fisiopatológico. La menor prevalencia de la APs, la falta de unos criterios de clasificación diagnósticos de uso generalizado, así como la ausencia de medidas de desenlace específicas, condicionaron la escasez de ensayos clínicos bien diseñados con un tamaño muestral adecuado. Por lo tanto se hizo necesaria la extrapolación a la APs de la evidencia científica sobre la eficacia de tales fármacos en otras enfermedades, como la AR y la EA. Esta situación ha cambiado durante los últimos años con el desarrollo de unos criterios de clasificación de la APs (CASPAR)⁹, con alta sensibilidad y especificidad, con el desarrollo de medidas de actividad de las diferentes manifestaciones de la APs y con la realización de ensayos clínicos con fármacos específicos para la enfermedad psoriásica, como es el caso de las terapias biológicas que modulan la vía IL-23/IL-17: anti-IL12/anti-IL23 —ustekinumab—¹⁰⁻¹² y anti-IL17 A —secukinumab y brodalumab—^{13,14}.

Metotrexato

Excluyendo los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), el MTX es el fármaco más utilizado en APs. Casi un 40% de los pacientes tomaba MTX en monoterapia o en combinación con otros fármacos en la cohorte original que se utilizó para los criterios CASPAR⁹. Estos datos coinciden con los de diferentes registros de APs, tanto a nivel europeo como de Estados Unidos.

A pesar del amplio consenso sobre la eficacia de MTX en la práctica clínica, de su inclusión como el fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FAME) preferido en las recomendaciones EULAR¹⁵ y GRAPPA¹⁶ y, por lo tanto, de su uso extendido entre los reumatólogos, la evidencia científica que apoya esta amplia utilización es escasa.

Eficacia clínica en la artritis periférica

Hay un total de 5 ensayos clínicos controlados con placebo que han evaluado la eficacia de MTX en APs (tabla 1). El primer estudio no es extrapolable a la práctica actual, ya que el MTX se utilizó por vía parenteral a dosis muy altas (1-3 mg/kg) mediante un régimen extraño (3 inyecciones en intervalos de 10 días)¹⁷. MTX fue eficaz en la reducción de las manifestaciones cutáneas, del número de articulaciones dolorosas (NAD) e inflamadas (NAI) y redujo la velocidad de sedimentación globular (VSG). Sin embargo, 13 de 21 (61,9%) pacientes sufrieron efectos adversos, especialmente gastrointestinales. Un paciente falleció después de presentar pancitopenia, hemorragia digestiva y embolia pulmonar. Ello llevó a los autores a ser cautos y recomendar el uso de este tratamiento solo en casos de APs muy grave. En 1984 se publicó el primer estudio utilizando una posología similar a la actual¹⁸. Un total de 37 pacientes fueron aleatorizados a recibir MTX 7,5 mg/semana, 15 mg/semana o placebo. A los 3 meses hubo una mejoría significativa en la valoración de la enfermedad por parte del paciente, así como en las manifestaciones cutáneas. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en los recuentos articulares (NAD y NAI) ni en la valoración de la enfermedad por parte del médico. El número reducido de pacientes y una dosis de MTX baja son factores que quizás influyeron en los resultados. Posteriormente, otro grupo publicó un ensayo clínico a 12 meses con 35 pacientes, en el que se comparó MTX oral a dosis de 7,5-15 mg/semana con ciclosporina 3-5 mg/kg/día¹⁹. Ambas ramas de tratamiento mejoraron significativamente los parámetros articulares, las manifestaciones cutáneas y la proteína C reactiva (PCR). La VSG, sin embargo, solo se redujo significativamente en el grupo de MTX. En 2008, Scarpa et al²⁰ condujeron un estudio en 35 APs de reciente comienzo, en el que compararon MTX con AINE. A las 12 semanas de seguimiento,

el grupo de MTX redujo significativamente el número de articulaciones inflamadas y dolorosas, aunque no hubo diferencias en otros parámetros clínicos ni de laboratorio con respecto al grupo de AINE.

El análisis de estos 4 estudios sugiere un beneficio clínico del uso de MTX en APs, aunque las debilidades metodológicas de estos, especialmente su reducido tamaño muestral, impiden llegar a conclusiones robustas.

Por todo ello se esperaba con gran expectación los resultados del estudio MIPA²¹, un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 6 meses de duración, que evaluó la eficacia de MTX por vía oral en escalado progresivo hasta 25 mg/semana. Un total de 221 pacientes con APs de reciente inicio (mediana de duración de 1 año) se incluyeron en el estudio: 109 en el grupo de MTX y 112 en el grupo placebo. Pese a que la mayoría de los parámetros clínicos y de laboratorio fueron mejores en el grupo de MTX, no hubo diferencias significativas en los recuentos articulares, respuesta ACR20, variación en el DAS28 ni en los reactantes de fase aguda. Tampoco se alcanzó el objetivo primario (respuesta PsARC [Psoriatic Arthritis Response Criteria] a los 6 meses). Solo la valoración de la enfermedad por parte del paciente, la valoración de la enfermedad por parte del médico y las manifestaciones cutáneas alcanzaron diferencias significativas con respecto a placebo. Los autores concluyeron que el MTX, pese a que mejora subjetivamente la actividad de la enfermedad, no parece tener un efecto modificador sobre esta y, por lo tanto, no debería ser el tratamiento de primera elección en APs. Sin embargo, el estudio presenta diversos problemas metodológicos que impiden llegar a conclusiones sólidas sobre él. En primer lugar, el período de reclutamiento duró 7 años, lo que refleja la dificultad de incluir pacientes en un ensayo controlado con placebo en la era de las terapias biológicas. Esta circunstancia también condicionó que los pacientes incluidos tuvieran una baja actividad de la enfermedad, tanto de la piel como de las articulaciones (los criterios de inclusión exigían solo la presencia de una articulación inflamada y alguna manifestación cutánea de psoriasis). Por otra parte, el objetivo primario escogido (PsARC) pondera especialmente aspectos subjetivos de la enfermedad. También fue sorprendente la alta tasa de pérdidas de seguimiento a lo largo del estudio, que alcanzó el 38% en el brazo de MTX y el 40% en el brazo placebo. Por último, aunque se permitía una dosis máxima de MTX de 25 mg, solo un 11% de los pacientes alcanzó dosis > 15 mg/semana, pese a que muchos de ellos no lograron una mejoría significativa. Todas estas anomalías metodológicas han sido argumentadas por la comunidad reumatológica (EULAR, BSR, ACR), para concluir que dicho estudio carece de datos de calidad suficiente para poder confirmar o no la eficacia de MTX en la APs, de forma que las recomendaciones siguen situando al MTX como la primera terapia de elección en pacientes que requieren un FAME^{15,16}. La dosis recomendada es de 15-25 mg/semana por vía oral o subcutánea y con complementos de ácido fólico.

A diferencia de los ensayos clínicos, los estudios abiertos realizados con MTX en APs obtienen resultados que confirman las experiencias que los reumatólogos tienen sobre su eficacia en la APs. En el estudio RESPOND²² se comparó la eficacia de la combinación de infliximab (5 mg/kg) más MTX (15 mg/semana) frente a MTX (15 mg/semana) en monoterapia en 115 pacientes con enfermedad activa. La media de duración de la enfermedad fue de alrededor de 3 años. A las 16 semanas de seguimiento, las tasas de respuesta en el brazo de MTX fueron claramente superiores a las del estudio MIPA (ACR20 66,7%, ACR50 39,6% y ACR70 18%). Una posible explicación es la mayor actividad basal de los enfermos que se incluyeron en el estudio RESPOND (media de NAI 14 frente a 6 en el estudio MIPA y media de HAQ 1,49 frente a 0,88 en el estudio MIPA), lo que permitía un margen de mejoría mayor tras una intervención terapéutica.

Aunque no están específicamente diseñados para valorar eficacia, los estudios observacionales y registros de pacientes con APs apoyan la eficacia de MTX, tanto en manifestaciones articulares como cutáneas, así como en el dolor, rigidez matutina y reducción de los valores

de reactantes de fase aguda. En el registro nórdico NOR-DMARD²³ se analizaron datos de 430 pacientes con APs y 1.218 paciente con AR. Seis meses después del inicio de MTX se observó una mejoría clínica —recuento de articulaciones inflamadas, VSG y PCR— similar entre los pacientes con APs y AR. La tasa de retención del fármaco a los 2 años fue del 65% en ambas enfermedades y solo el número de pacientes con alteraciones en la bioquímica hepática fue ligeramente superior en los pacientes con APs, aunque sin diferencias significativas. La tasa de discontinuación por este motivo fue del 4,7% en APs frente al 3,3% en AR ($p = 0,19$).

Eficacia clínica en entesitis, dactilitis y componentes axial y cutáneo de la artritis psoriásica

Una cuestión aún no completamente resuelta es si el MTX es eficaz en el tratamiento de otras manifestaciones características de la APs, como la entesitis, la dactilitis o la afectación axial. No existen estudios que valoren de manera específica estos desenlaces clínicos en pacientes con APs. Tampoco se pueden extraer datos de los ensayos clínicos de los diferentes tratamientos biológicos, ya que el MTX no se utilizó como control. En dichos estudios hay un porcentaje variable de pacientes (entre el 30 y el 50%) que estaba en tratamiento con FAME (no siempre MTX) y siempre en porcentajes similares entre ambos grupos para evitar sesgos. Tampoco se han realizado subanálisis dirigidos de manera específica a estos desenlaces. Particularmente en entesitis, la ausencia de evidencia de eficacia en la revisión sistemática de la bibliografía²⁴, junto a la opinión de expertos, conduce a que las nuevas recomendaciones EULAR²⁵ se inclinen por sugerir el paso directo a terapia biológica cuando los AINE o la infiltración local con corticoides fallan en el tratamiento de la entesitis.

Lo mismo ocurre en el caso de la dactilitis, en el que pocos son los estudios con MTX donde se utilizó como medida de desenlace. En uno de ellos, de diseño abierto y prospectivo²², se comparó la eficacia de infliximab + MTX frente a MTX en pacientes *naïve* a FAME. No se produjo ninguna mejoría en el número de dactilitis en el brazo de MTX en monoterapia. En la revisión sistemática del tratamiento de la dactilitis, recientemente publicada²⁶, tampoco se encuentra información sobre la eficacia de MTX en dactilitis. Así, al igual que en entesitis, las recomendaciones EULAR²⁵ y GRAPPA¹⁶ permiten el uso directo de biológicos en los pacientes en los que el uso de AINE o la infiltración local con corticoides no han sido eficaces, sin la necesidad de pasar previamente por MTX.

Los datos sobre eficacia de fármacos en la afectación axial de la APs se han extraído de la experiencia en espondiloartritis axial, pues hasta ahora no hay estudios en APs. Un reciente metaanálisis²⁷ no encontró beneficio del uso de MTX en EA, por lo que se podría deducir que tampoco sería eficaz en espondilitis psoriásica. Las recomendaciones EULAR²⁵ y GRAPPA¹⁶ aconsejan pasar directamente a terapia biológica si la enfermedad axial está activa y no responde a AINE.

Con respecto a la afectación cutánea, las tasas de respuesta PASI75 se sitúan en torno al 40% en estudios comparativos con tratamientos anti-TNF α en psoriasis²⁸⁻³⁰. La eficacia de MTX en la piel también se ha confirmado en pacientes con APs, y es uno de los pocos desenlaces que alcanzó diferencias significativas con respecto a placebo en el estudio MIPA²¹.

Efecto modificador de la enfermedad

Otra cuestión importante es si el MTX puede modificar el curso de la APs. En relación al *efecto biológico*, un pequeño estudio en 10 pacientes con APs activa determinó el infiltrado inflamatorio y la expresión génica de diferentes citocinas y metaloproteasas en la membrana sinovial, antes y después del tratamiento con MTX³¹. Tras una mediana de casi 12 meses de seguimiento se observó una reducción en el infiltrado celular inflamatorio, con diferencias estadísticamente significativas en el recuento de linfocitos CD3, CD4 y CD8, macrófagos

CD68, moléculas de adhesión (E-selectina) e integrinas (ICAM). Sin embargo persistió un infiltrado de células T en todos los pacientes, pese a la mejoría de los parámetros clínicos. También se redujo significativamente el número de capas del revestimiento sinovial, aunque no se modificó sustancialmente el número de vasos. La expresión génica de IL-1, IL-10, IL-15, TNF α e IFN- γ disminuyó tras el tratamiento, aunque solo en el caso de MMP-3 e IL-18 fue estadísticamente significativa. Estos cambios muestran un efecto biológico del MTX en la membrana sinovial y apoyan la idea de que es capaz de modificar el sustrato biológico de la APs.

Los datos de MTX sobre la *progresión radiológica* no parecen tan concluyentes. En un primer estudio de la cohorte de Toronto en pacientes con APs establecida seguidos entre 1978 y 1993, no se encontraron diferencias en la respuesta clínica ni en la progresión radiológica entre los pacientes con y sin MTX³². El mismo equipo volvió a estudiar estos aspectos en 59 pacientes con APs de menor evolución (media de 8 años frente a 11,5 años en el anterior estudio) entre 1994 y 2004³³ utilizando dosis mayores de MTX (16,2 frente a 10,6 mg/semana). Al cabo de 24 meses, el 68% de los pacientes mejoró más de un 40% en los recuentos articulares y también se observó una reducción significativa de la progresión radiológica; ambas diferencias fueron significativas respecto al estudio previo. Esto sugiere que el uso precoz y a dosis superiores de MTX (similares a las dosis medias que se utilizan en la práctica clínica actualmente) conduce a una mejor respuesta clínica y a un efecto reductor sobre la progresión estructural en los pacientes con APs.

Este posible efecto sobre la progresión radiológica de MTX sería inferior al de los fármacos anti-TNF α , como se observó en un reciente estudio en el que se comparaba la progresión radiológica de una cohorte histórica de 70 pacientes tratados con MTX (dosis máxima media alrededor de 20 mg/semana) con la de 65 pacientes que iniciaban terapia anti-TNF α ³⁴. Tras 4 años de seguimiento, el 88% de los pacientes tratados con MTX tuvo progresión radiológica frente al 61% de los pacientes tratados con terapia anti-TNF α ($p = 0,005$).

Tolerancia y seguridad

La tolerancia y seguridad de MTX no parecen diferentes entre la AR y la APs. En un estudio retrospectivo³⁵, que recogió durante 10 años las causas de discontinuación del MTX en más de 1.200 pacientes con AR y APs, se observó que hasta un tercio de los pacientes abandonó el tratamiento por efectos secundarios, sin diferencias significativas entre AR (34,1%) y APs (36,8%). La media de duración del tratamiento antes de su discontinuación fue de 21 meses para la AR y de 18,6 meses para la APs. Las causas más frecuentes de discontinuación fueron alteraciones gastrointestinales como náuseas, dolor abdominal o diarrea (30%), seguidas por síntomas respiratorios como tos, dificultad respiratoria o infecciones (el 25,1% en AR y el 13,6% en APs). Hasta en un 10% de los casos, los motivos de la discontinuación fueron síntomas inespecíficos como fatiga o cansancio. La interrupción del tratamiento por alteraciones hematológicas fue más frecuente en AR que en APs (el 11,5 frente al 6,8%, respectivamente; $p < 0,05$) y las alteraciones del perfil hepático fueron más comunes en APs que en AR (el 27 frente al 12%, respectivamente; $p < 0,05$). Otro estudio de diseño transversal³⁶ mostró que hasta un 11% de los pacientes tenía intolerancia al MTX. Esta fue mayor para la formulación subcutánea que la oral (el 20,6 frente al 6,2%, respectivamente; $p < 0,001$). Además, hasta un 55% de los pacientes intolerantes tenía síntomas anticipatorios a la inyección, principalmente náuseas.

En una revisión sistemática publicada recientemente³⁷, no se encontró asociación entre el uso de MTX y la incidencia de eventos respiratorios (infecciosos o no) en pacientes con psoriasis, APs o enfermedad inflamatoria intestinal.

La alteración del perfil hepático es uno de los efectos secundarios a tener en cuenta en pacientes con psoriasis y APs que toman MTX. La asociación de la enfermedad psoriásica con el síndrome metabó-

Tabla 1

Resumen de los ensayos clínicos controlados evaluando la eficacia de metotrexato (MTX) en artritis psoriásica

Estudio (referencia)	Rama MTX (n pacientes)	Fármaco comparador (n pacientes)	Tipo y duración del estudio	MTX frente a comparador	
				Mejoría significativa con MTX	No mejoría significativa con MTX
Black et al, 1964 ¹⁷	1-3 mg/kg i.v. (10)	Placebo (11)		NAI, NAD, VSG	
Willkens et al, 1984 ¹⁸	7,5-15 mg/semana v.o. (16)	Placebo (21)	ECA, 3 meses	VGM, superficie psoriasis cutánea	NAI, NAD, VGP, rigidez matutina
Scarpa et al, 2008 ²⁰	10 mg/semana i.m. (16)	AINE (19)	ECA, 3 meses	NAI, NAD	VGP, VGM, dolor, VSG, PCR
Spadaro et al, 1995 ¹⁹	7,5-15 mg/semana v.o.	CSA 3-5 mg/kg/día (17)	ECA, 12 meses	VSG	NAI, NAD, rigidez matutina, VGP, VGM, PCR, PASI
Kingsley et al, 2012 ²¹	15 mg/semana v.o. (109)	Placebo (112)	ECA, 6 meses	VGP, VGM, PASI	PsARC, ACR20, DAS28, NAI, NAD, HAQ, PASI 75

ACR20: 20% de mejoría en los criterios del American College of Rheumatology; AINE: antiinflamatorio no esteroideo; CSA: ciclosporina; DAS28: Disease Activity Score (28 articulaciones); ECA: ensayo clínico aleatorizado; HAQ: Health Assessment Questionnaire score; i.m.: intramuscular; i.v.: intravenoso; NAD: número de articulaciones dolorosas; NAI: número de articulaciones inflamadas; PASI 75: 75% de disminución en la puntuación PASI; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCR: proteína C reactiva; PsARC: Psoriatic Arthritis Response Criteria; v.o.: vía oral; VGM: valoración de la enfermedad por el médico; VGP: valoración de la enfermedad por el paciente; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Adaptada de referencia 52.

lico y la esteatosis hepática podría ser un factor favorecedor de la hepatopatía en estos pacientes, con un posible efecto aditivo a la potencial toxicidad hepática del MTX. Un metaanálisis³⁸ encontró un mayor riesgo de hipertransaminasemia en estos pacientes (riesgo relativo [RR]: 2,16, intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,67-2,79 para alteraciones menores, y RR: 2,63, IC del 95%, 1,9-3,6 para alteraciones mayores), aunque no mayor riesgo de cirrosis, muerte ni fallo hepático. Esto es consistente con los datos de los registros NOR-DMARD²³ y CORONA³⁹, que encontraron mayor prevalencia de hipertransaminasemia en pacientes con APs, aunque sin complicaciones importantes asociadas. Dichos registros también han demostrado la buena retención que el MTX tiene en la APs, que es similar al de la AR.

Utilidad como tratamiento combinado con fármacos anti-TNF α

Un tema controvertido es si, como es la práctica recomendada en AR, el MTX debe añadirse o mantenerse junto a las terapias anti-TNF α ⁴⁰ en los pacientes con APs. Los datos procedentes de los ensayos clínicos no reflejan un beneficio de la combinación frente a la monoterapia biológica en cuanto a eficacia, siempre teniendo en cuenta que no se diseñaron para este objetivo. Algunos datos sugieren que el uso concomitante de MTX y terapia anti-TNF α podría reducir la progresión radiológica (menor progresión a las semanas 104 y 256 en pacientes con golimumab y MTX en el estudio GO-REVEAL⁴¹, y mayor progresión estructural a 1 año en el grupo de infliximab y placebo frente a combinación con MTX en el estudio IMPACT 2)⁴². No se han encontrado otros beneficios clínicos del uso de MTX en combinación, salvo una mayor respuesta PASI a la semana 12 en pacientes con psoriasis grave en tratamiento con etanercept 50 mg 2 veces por semana en el estudio PRESTA⁴³. La formación de anticuerpos antifármaco frente a infliximab, adalimumab y golimumab parece menor en pacientes en tratamiento combinado con MTX^{41,42,44,45}. Además, los datos de 3 registros europeos sugieren que la supervivencia de los agentes anti-TNF α es mayor en pacientes en tratamiento combinado con MTX⁴⁶⁻⁴⁹. Solo en uno de estos registros⁴⁷ se analizaron por separado los diferentes agentes anti-TNF α . No hubo diferencias en la supervivencia con etanercept según el uso concomitante o no de MTX, mientras que los pacientes en tratamiento con infliximab en monoterapia tuvieron una mayor tasa de discontinuación ($p < 0,0001$), lo que sugiere que la diferencia en la supervivencia del fármaco podría estar relacionada con la disminución de la formación de anticuerpos antifármaco por el MTX.

Sin embargo hay varias cuestiones que quedan por aclarar. Una de ellas es la dosis mínima de MTX necesaria para evitar la formación de anticuerpos antifármaco y el fallo secundario. Otra es si prescribiendo de forma rutinaria la combinación de terapia biológica y MTX

estaríamos exponiendo a una importante población de pacientes a MTX, solo con el fin de evitar la posible pérdida de eficacia por inmunogenicidad en algunos de ellos —la inmunogenicidad solo explica una tercera parte de los casos de pérdida de eficacia de los fármacos anti-TNF α —. Una posible alternativa, que pueden preferir los pacientes (a los que habría que dar una información adecuada para que puedan decidir), es el cambio a otro fármaco biológico en el caso de que apareciera tal fallo secundario.

En conjunto, no hay suficiente evidencia para realizar una recomendación consistente sobre el uso concomitante de MTX y la terapia anti-TNF α . Un reflejo de ello es la heterogeneidad que se observa en la práctica clínica⁵⁰ y la falta de definición de EULAR y GRAPPA respecto a esta disyuntiva. Por lo tanto, se precisan estudios aleatorizados que evalúen diferentes estrategias de tratamiento a largo plazo.

Conclusiones

Aunque los ensayos clínicos no arrojan datos convincentes sobre la eficacia de MTX en APs, los registros nacionales, los estudios con terapias biológicas en las que el MTX actúa como placebo y los estudios observacionales sugieren un beneficio clínico (eficacia y retención del fármaco) que se corresponde mejor con nuestra experiencia en la práctica diaria. Recientemente, el estudio TICOPA⁵¹, que utiliza la estrategia de control estrecho y el objetivo de mínima actividad de la enfermedad, sitúa el MTX como tratamiento de elección en la rama de control estrecho y demuestra que el 22% de los pacientes alcanzó la mínima actividad de la enfermedad solo con MTX.

MTX también se usa ampliamente como tratamiento en combinación con los agentes anti-TNF α , sin que se haya demostrado una mayor eficacia o seguridad con la asociación. La reducción de la formación de anticuerpos antifármaco y, por lo tanto, la mayor supervivencia del agente biológico, fundamentalmente de los anticuerpos monoclonales anti-TNF α , podrían aconsejar su utilización rutinaria. Sin embargo, este es un asunto controvertido que requiere la realización de estudios prospectivos que analicen el riesgo/beneficio de la combinación frente a la monoterapia biológica.

La seguridad del fármaco parece similar en AR y APs, aunque hay que tener en cuenta la mayor prevalencia de esteatosis hepática en los pacientes con psoriasis y APs, que podría contribuir a un aumento en el riesgo de hepatotoxicidad con el uso de MTX.

Pese a todas las incertidumbres que aparecen tras revisar la evidencia científica sobre la utilidad de MTX en APs, tanto las recomendaciones EULAR²⁵ como las del grupo GRAPPA¹⁶ sitúan al MTX como el fármaco de primera elección en el tratamiento de las manifestaciones articulares y cutáneas de la APs.

Aunque son necesarios estudios bien diseñados y con una amplia muestra de pacientes para demostrar la eficacia del MTX en APs, la experiencia clínica y los datos indirectos siguen apoyando la utilización de este fármaco como FAME de primera elección en AP.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009;361:496-509.
- Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005;64 Suppl 2:ii14-7.
- Fitzgerald O, Winchester R. Psoriatic arthritis: from pathogenesis to therapy. *Arthritis Res Ther*. 2009;11:214.
- Eder L, Chandran V, Gladman DD. What have we learned about genetic susceptibility in psoriasis and psoriatic arthritis? *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27:91-8.
- Ogdie A, Gelfand JM. clinical risk factors for the development of psoriatic arthritis among patients with psoriasis: A review of available evidence. *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17:540.
- Kruijthof E, Baeten D, De Rycke L, Vandooren B, Foell D, Roth J, et al. Synovial histopathology of psoriatic arthritis, both oligo- and polyarticular, resembles spondyloarthropathy more than it does rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2005;7:R569-80.
- Noordenbos T, Yeremenko N, Gofita I, Van de Sande M, Tak PP, Cañete JD. Interleukin-17-positive mast cells contribute to synovial inflammation in spondylarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2012;64:99-109.
- McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med*. 2006;3:1242-8.
- Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2665-73.
- McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Ritchlin C, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet*. 2013;382:780-9.
- Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, McInnes IB, Puig L, Li S, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological antitumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, m. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:990-9.
- Kavanaugh A, Ritchlin C, Rahman P, Puig L, Gottlieb AB, Li S, et al. Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1000-6.
- McInnes IB, Sieper J, Braun J, Emery P, Van der Heijde D, Isaacs JD, et al. Efficacy and safety of secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe psoriatic arthritis: a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II proof-of-concept trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:349-56.
- Mease PJ, Genovese MC, Greenwald MW, Ritchlin CT, Beaulieu AD, Deodhar A, et al. Brodalumab, an anti-IL17RA monoclonal antibody, in psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2014;370:2295-306.
- Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, Ash Z, Marzo-Ortega H, Van der Heijde D, et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis*. 2011;71:4-12.
- Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, Mease PJ, Helliwell P, Boehnke W-H, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. GRAPPA. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1387-94.
- Black RL, O'Brien WM, Vanscott EJ, Auerbach R, Eisen AZ. Methotrexate therapy in psoriatic arthritis; double-blind study on 21 patients. *JAMA*. 1964;7:743-7.
- Willkens RF, Williams HJ, Ward JR, Egger MJ, Reading JC, Clements PJ, et al. Randomized, double-blind, placebo controlled trial of low-dose pulse methotrexate in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 1984;27:376-81.
- Spadaro A, Ricciari V, Sili-Scavalli A, Sensi F, Taccari E. Comparison of cyclosporin A and methotrexate in the treatment of psoriatic arthritis: a one-year prospective study. *Clin Exp Rheumatol*. 1995;13:589-93.
- Scarpa R, Peluso R, Atteno M, Manguso F, Spanò A, Iervolino S, et al. The effectiveness of a traditional therapeutic approach in early psoriatic arthritis: Results of a pilot randomised 6-month trial with methotrexate. *Clin Rheumatol*. 2008;27:823-6.
- Kingsley GH, Kowalczyk A, Taylor H, Ibrahim F, Packham JC, McHugh NJ, et al. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatology*. 2012;51:1368-77.
- Baranauskaitė A, Raffayova H, Kungurov N, Kubanova A, Venalis A, Helmle L, et al. Infliximab plus methotrexate is superior to methotrexate alone in the treatment of psoriatic arthritis in methotrexate-naive patients: the RESPOND study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:541-8.
- Lie E, Van der Heijde D, Uhlig T, Heiberg MS, Koldingsnes W, Rødevand E, et al. Effectiveness and retention rates of methotrexate in psoriatic arthritis in comparison with methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:671-6.
- Orbai A-M, Weitz J, Siegel EL, Siebert S, Savage LJ, Aydin SZ, et al. Systematic review of treatment effectiveness and outcome measures for enthesitis in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2014;41:2290-4.
- Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, De Wit M, Cutolo M, Dougados M, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*. 2015 Dec 7. pii: annrheumdis-2015-208337. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208337. [Epub ahead of print].
- Rose S, Toloza S, Bautista-Molano W, Helliwell PS, Adebajo A, Carneiro S, et al. Comprehensive treatment of dactylitis in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2014;41:2295-300.
- Chen J, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;CD004524.
- Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol*. 2008;158:558-66.
- Reich K, Langley RG, Papp KA, Ortonne J-P, Unnebrink K, Kaul M, et al. A 52-Week Trial Comparing Briakinumab with Methotrexate in Patients with Psoriasis. *N Engl J Med*. 2011;365:1586-96.
- Barker J, Hoffmann M, Wozel G, Ortonne JP, Zheng H, Van Hoogstraten H, et al. Efficacy and safety of infliximab vs. Methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: Results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE1). *Br J Dermatol*. 2011;165:1109-17.
- Kane D, Gogarty M, O'Leary J, Silva I, Bermingham N, Bresnihan B, et al. Reduction of synovial sublining layer inflammation and proinflammatory cytokine expression in psoriatic arthritis treated with methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2004;50:3286-95.
- Abu-Shakra M, Gladman DD, Thorne JC, Long J, Gough J, Farewell VT. Longterm methotrexate therapy in psoriatic arthritis: clinical and radiological outcome. *J Rheumatol*. 1995;22:241-5.
- Chandran V, Schentag CT, Gladman DD. Reappraisal of the effectiveness of methotrexate in psoriatic arthritis: results from a longitudinal observational cohort. *J Rheumatol*. 2008;35:469-71.
- Eder L, Thavaneswaran A, Chandran V, Gladman DD. Tumour necrosis factor α blockers are more effective than methotrexate in the inhibition of radiographic joint damage progression among patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1007-11.
- Nikiphorou E, Negoescu A, Fitzpatrick JD, Goudie CT, Badcock A, Östör AJK, et al. Indispensable or intolerable? Methotrexate in patients with rheumatoid and psoriatic arthritis: A retrospective review of discontinuation rates from a large UK cohort. *Clin Rheumatol*. 2014;33:609-14.
- Bulatović Čalasan M, Van den Bosch OF, Creemers MC, Custers M, Heurkens AH, Van Woerkom JM, et al. Prevalence of methotrexate intolerance in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15:R217.
- Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ. Methotrexate use and risk of lung disease in psoriasis, psoriatic arthritis, and inflammatory bowel disease: systematic literature review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2015;350:h1269.
- Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ. Risk of liver injury among methotrexate users: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45:1-7.
- Curtis JR, Beukelman T, Onofrei A, Cassell S, Greenberg JD, Kavanaugh A, et al. Elevated liver enzyme tests among patients with rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis treated with methotrexate and/or leflunomide. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:43-7.
- Behrens F, Cañete JD, Olivieri I, Van Kuijk AW, McHugh N, Combe B. Tumour necrosis factor inhibitor monotherapy vs combination with MTX in the treatment of PsA: a systematic review of the literature. *Rheumatology*. 2015;54:915-26.
- Kavanaugh A, McInnes IB, Mease PJ, Krueger GG, Gladman DD, Van der Heijde D, et al. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 2 years of golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of the randomised, placebo-controlled GO-REVEAL study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1777-85.
- Kavanaugh A, Krueger GG, Beutler A, Guzzo C, Zhou B, Dooley LT, et al. Infliximab maintains a high degree of clinical response in patients with active psoriatic arthritis through 1 year of treatment: results from the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:498-505.
- Sterry W, Ortonne JP, Kirkham B, Brocq O, Robertson D, Pedersen RD, et al. Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial. *BMJ*. 2010;340:c147.
- Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gómez-Reino J, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2009;60:976-86.
- Zisapel M, Zisman D, Madar-Balakirski N, Arad U, Padova H, Matz H, et al. Prevalence of TNF- blocker immunogenicity in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2014;42:73-8.
- Heiberg MS, Kaufmann C, Rødevand E, Mikkelsen K, Koldingsnes W, Mowinckel P, et al. The comparative effectiveness of anti-TNF therapy and methotrexate in patients with psoriatic arthritis: 6 month results from a longitudinal, observational, multicentre study. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1038-42.
- Fagerli KM, Lie E, Van der Heijde D, Heiberg MS, Løxberg AS, Rødevand 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.

48. Kristensen LE, Gülfe A, Saxne T, Geborek P. Efficacy and tolerability of anti-tumour necrosis factor therapy in psoriatic arthritis patients: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group register. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:364-9.
49. Glintborg B, Østergaard M, Dreyer L, Krogh NS, Tarp U, Hansen MS, et al. Treatment response, drug survival, and predictors thereof in 764 patients with psoriatic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor α therapy: results from the nationwide Danish DANBIO. *Arthritis Rheum.* 2011;63:382-90.
50. Bonafede M, Johnson BH, Fox KM, Watson C, Gandra SR. Treatment patterns with etanercept and adalimumab for psoriatic diseases in a real-world setting. *J Dermatolog Treat.* 2013;24:369-73.
51. Coates LC. Treating to target in psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2015;27:107-10.
52. Pertuiset E. Methotrexate in psoriatic arthritis. *Joint Bone Spine.* 2014;81:107-9.