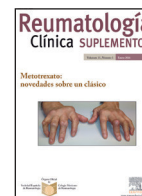




# Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Metotrexato: novedades sobre un clásico

## Uso adecuado del metotrexato en artritis idiopática juvenil

Juan Carlos López Robledillo

Unidad de Reumatología Pediátrica, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España

### RESUMEN

#### Palabras clave:

Metotrexato  
Fármacos modificadores de la enfermedad  
Artritis idiopática juvenil  
Reumatología pediátrica

El metotrexato es el fármaco modificador de la enfermedad más empleado en niños y adolescentes con artritis idiopática juvenil por su eficacia y seguridad. Se considera de elección para iniciar el tratamiento inductor de remisión. El metotrexato debe utilizarse según la forma clínica de artritis idiopática juvenil. La posología de inicio habitual es 10-15 mg/m<sup>2</sup>/semana. La forma de administración subcutánea es la recomendable por su mejor biodisponibilidad y tolerabilidad, sobre todo con dosis  $\geq$  15 mg/m<sup>2</sup>/semana. El estado vacunal del niño es importante y se debe considerar antes y durante el tratamiento con metotrexato. La monitorización consiste fundamentalmente en la realización de analítica periódicamente. Los efectos secundarios graves son excepcionales, pero la intolerancia digestiva es relativamente frecuente. La suplementación de ácido fólico reduce la toxicidad. La eficacia del tratamiento biológico puede ser mayor cuando se combina con metotrexato. La retirada del tratamiento puede realizarse al menos 6 meses después de alcanzada la remisión.

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

### Appropriate use of methotrexate in juvenile idiopathic arthritis

#### ABSTRACT

#### Keywords:

Methotrexate  
Disease-modifying anti-rheumatic drugs  
Juvenile idiopathic arthritis  
Paediatric rheumatology

Due to its safety and effectiveness, methotrexate (MTX) is the most widely used disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis (JIA). It is considered the drug of choice to initiate remission-induction therapy. The use of MTX depends on the clinical form of JIA. The usual starting dose is 10-15 mg/m<sup>2</sup>/week. Subcutaneous administration is recommended due to its better bioavailability and tolerability, especially at doses of  $\geq$ 15 mg/m<sup>2</sup>/week. The child's vaccination status is important and should be taken into account before and during MTX therapy. Monitoring mainly consists of periodic analytic tests. Severe adverse effects are exceptional, but gastrointestinal intolerance is relatively frequent. Toxicity is reduced by folic acid supplementation. The effectiveness of biological therapy can be enhanced when biological agents are combined with MTX. Treatment can be withdrawn at least 6 months after the achievement of remission.

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

### Introducción

Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) son parte fundamental de la estrategia terapéutica de las enfermedades reumáticas pediátricas. El metotrexato (MTX) es el FAME más empleado en niños y adolescentes como primera opción, especialmente en artritis idiopática juvenil (AIJ)<sup>1</sup>.

La AIJ es una enfermedad inflamatoria crónica de base autoinmune y etiología desconocida que agrupa 7 subtipos o categorías con características clínicas diferenciadas<sup>2</sup> (tabla 1). El proceso inflamatorio que caracteriza a este grupo de entidades tiende a ser persistente y puede

provocar alteración estructural de las articulaciones y comprometer la capacidad funcional y calidad de vida de los niños y adolescentes<sup>3</sup>.

Al igual que sucede en los pacientes adultos con artritis reumatoide, la introducción precoz de MTX en niños y adolescentes con AIJ podría evitar la perpetuación del proceso inflamatorio y, por tanto, la progresión de la enfermedad<sup>4</sup>.

### Aspectos farmacológicos del metotrexato a tener en cuenta en niños

#### Posología

Las dosis habitualmente empleadas son de 10-15 mg/m<sup>2</sup>, y se recomienda no superar los 20 mg/m<sup>2</sup>. Esta posología está basada, entre

Correo electrónico: jclrobledillo@gmail.com

**Tabla 1**Subtipos de artritis idiopática juvenil (ILAR)<sup>2</sup>

Artritis sistémica
Oligoartritis
Poliartritis con factor reumatoide positivo
Poliartritis con factor reumatoide negativo
Artritis relacionada con entesitis
Artritis psoriásica
Artritis indiferenciada

otros, en un estudio realizado por la Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO), en el que dosis de MTX de 8-12,5 mg/m<sup>2</sup> resultaban eficaces<sup>5</sup>.

Aunque las dosis altas son mejor toleradas en niños que en adultos, se recomienda no superar los 25 mg/semana como dosis tope<sup>6</sup>.

Para calcular la superficie corporal, una de las fórmulas más comúnmente usada es la de Mosteller<sup>7</sup>:

$$SC = ([P \times T]/3.600)^{1/2}$$

(SC: área en metros cuadrados, P: peso en kilogramos y T: talla en centímetros)

#### Forma de administración

En la práctica clínica es habitual iniciar el tratamiento con MTX de forma oral y cambiar a la subcutánea si el objetivo terapéutico no se cumple o se produce intolerancia. De cualquier manera, cuando se requieren dosis  $\geq 15$  mg/m<sup>2</sup>, la vía subcutánea sería preferible, ya que la biodisponibilidad del fármaco es mayor<sup>6-9</sup>. Por este motivo, en pacientes con mayor gravedad o riesgo (p. ej., en formas poliarticulares de la enfermedad o cuando se diagnostica uveítis anterior) la vía de administración recomendable es la subcutánea<sup>10</sup>.

Cuando se emplea la vía oral se debe tener en cuenta que los alimentos pueden disminuir la biodisponibilidad del fármaco<sup>11</sup>, por lo que los comprimidos se deberían administrar preferiblemente con el estómago vacío (1 h antes o 2 después de las comidas) con un vaso de agua o zumo de frutas.

La vía de administración oral está autorizada a partir de los 2 años de edad y la parenteral a partir de los 3 años<sup>12</sup>.

**Tabla 2**

Toxicidad potencial del metotrexato (MTX) en niños y adolescentes

**Aparato digestivo** (dispepsia, náuseas, estomatitis, pérdida de apetito, diarrea). Hasta un 12% de niños presenta dispepsia con náuseas, que se suelen producir a las 24-36 h de la administración. En ocasiones, estas molestias digestivas remiten con la administración nocturna del medicamento; también se puede plantear la administración de antieméticos antes del MTX o cambiar la vía de administración de oral a inyectable si fuera el caso. Un 3% de los niños desarrolla aftas orales. La suplementación con dosis bajas de ácido fólico puede aliviar esta sintomatología digestiva en la mayoría de los casos

**Hígado** (elevación de transaminasas). La elevación de enzimas hepáticas sucede en un 9% de los niños y suele ser asintomática. Se suelen normalizar al suspender o disminuir la dosis y se puede reintroducir el MTX una vez que los análisis se han normalizado. La suplementación con ácido fólico puede disminuir la toxicidad hepática del MTX: la cirrosis no está descrita en niños tratados con MTX

**Piel** (exantema, eritema y prurito, alopecia). En ocasiones se producen reacciones cutáneas que son leves y transitorias, sobre todo al inicio del tratamiento y con la administración subcutánea. La alopecia, aunque alarmante para los padres, es muy infrecuente. Las reacciones de hipersensibilidad son posibles, aunque excepcionales (necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme y dermatitis exfoliativa)

**Sistema nervioso** (cefaleas, cansancio y somnolencia)

**Pulmón** (neumopatía intersticial). Excepcional en niños

**Sistema hematopoyético** (depresión medular: leucopenia, anemia y trombocitopenia). Son muy infrecuentes, pero posibles, aun con dosis bajas del fármaco, por lo que se deben realizar analíticas periódicamente. No se ha demostrado potencial oncogénico del MTX a las dosis utilizadas en reumatología

**Sistema inmunológico**. El MTX aumenta el riesgo potencial de infecciones bacterianas, comunes y oportunistas, y de herpes zóster, pero en la práctica son complicaciones infrecuentes. Más habitual es que determinadas infecciones puedan tener un curso más grave en pacientes que toman MTX

Teratogenicidad

#### Eficacia y seguridad

El MTX es eficaz y seguro, como lo demuestran numerosas publicaciones<sup>6,13-19</sup>. Es el FAME de elección y constituye la piedra angular del tratamiento de la AIJ en niños y adolescentes<sup>16</sup>. Se utiliza a menudo asociado a antiinflamatorios no esteroideos, glucocorticoides orales o intraarticulares, otros FAME, como leflunomida<sup>20</sup>, y terapias biológicas<sup>21-24</sup>.

Cuando se ha evaluado radiológicamente el daño estructural, se ha objetivado en estudios no controlados que la progresión del daño disminuía de forma significativa en niños tratados con MTX<sup>25,26</sup>.

La calidad de vida relacionada con la salud de niños en tratamiento con MTX mejora de forma significativa, particularmente en los dominios relacionados con la actividad física<sup>27</sup>.

El MTX tiene una elevada toxicidad potencial según su ficha técnica<sup>12</sup> (tabla 2), pero en la práctica clínica, los efectos secundarios graves son excepcionales. En niños y adolescentes son relativamente frecuentes náuseas y vómitos, dispepsia, aftas orales y elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas<sup>28-31</sup>. Estos efectos, que se consideran menores, pueden comprometer la calidad de vida del niño al provocar alteraciones psicológicas que obligarían, en ocasiones, a suspender el tratamiento<sup>32,33</sup>. El abordaje cognitivo conductual podría resultar beneficioso en determinados pacientes<sup>34</sup>.

Para optimizar el tratamiento con MTX de niños con AIJ se está estudiando la asociación de diferentes factores predictores de eficacia y de aparición de efectos secundarios. Entre otros se han incluido variables clínicas, determinaciones analíticas y biomarcadores (bioquímicos, genéticos, farmacocinéticos y farmacodinámicos), ya sea de forma aislada o en combinación en modelos predictivos<sup>35-37</sup>. Cabe destacar que la concentración eritrocitaria de poliglutamatos de metotrexato (MTX-PG) se ha propuesto recientemente como un marcador de eficacia terapéutica en pacientes con AIJ que reciben MTX, dado que se ha observado en un estudio prospectivo que la respuesta favorable al tratamiento está asociada a los valores de metabolitos de MTX-PG<sup>38</sup>.

#### Consideraciones antes de empezar el tratamiento

- *Establecimiento de la forma clínica y confirmación de la indicación del empleo de metotrexato.* La indicación de iniciar tratamiento con MTX en pacientes con AIJ depende fundamentalmente de la categoría clínica y la gravedad del cuadro<sup>2,6,10</sup> (tabla 3).
- *Establecimiento de un objetivo terapéutico.* El objetivo del tratamiento de la AIJ, al igual que sucede en adultos con artritis reumatoide,

**Tabla 3**  
Indicación del metotrexato (MTX) en función de la categoría clínica de artritis idiopática juvenil (AIJ)

Categoría clínica	Criterios de indicación de MTX	Excepciones
Oligoarticular	Se recomienda el uso de MTX en primera línea	Presentaciones clínicas monoarticulares de fácil abordaje y valoración que respondan bien a GC intraarticulares
Poliarticular (FR+ y -)	Se recomienda el uso de MTX en todos los casos. Pueden estar asociados o no otros tratamientos como AINE, GC orales o intraarticulares	
Psoriásica	Oligoarticular: se recomienda el uso de MTX en primera línea	Presentaciones clínicas monoarticulares de fácil abordaje y valoración que respondan bien a GC intraarticulares
	Poliarticular: se recomienda el uso de MTX en todos los casos asociado a GC orales y/o intraarticulares, con o sin AINE	
Artritis relacionada con entesitis	Periférica: se recomienda el uso de MTX o sulfasalazina junto a GC orales y/o intraarticulares	
	Axial: se considerará ensayo terapéutico con MTX o sulfasalazina cuando hayan fallado AINE a dosis plenas durante las primeras 4 semanas	
Sistémica	En pacientes con afectación articular activa sin componente sistémico puede considerarse el uso de MTX	
Presencia de uveítis	Ante una uveítis asociada a AIJ no respondedora a la primera línea de tratamiento tópico, se recomienda el uso de MTX	

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; FR: factor reumatoide; GC: glucocorticoides. Tomada de referencia 39, con permiso.

debe ser inducir la remisión completa de la enfermedad. La respuesta al tratamiento y la monitorización de la enfermedad se determinan en niños con la valoración subjetiva de la actividad de la enfermedad, en combinación con parámetros objetivos y cuantificables que valoran la actividad de la enfermedad, el daño articular y la capacidad funcional. Una primera formulación de objetivo terapéutico al iniciar el tratamiento con MXT en niños debería ser obtener una respuesta satisfactoria a los 2 meses de tratamiento, con la máxima dosis eficaz del medicamento administrada por vía subcutánea si fuera preciso y sin la aparición de efectos secundarios relevantes.

- Comprobar que no existen contraindicaciones para su administración (tabla 4)<sup>12</sup> y contemplar las posibles interacciones que pudieran surgir durante el tratamiento con MTX (tabla 5)<sup>12</sup>.

**Tabla 4**  
Contraindicaciones del metotrexato (MTX) en niños y adolescentes<sup>12</sup>

Hipersensibilidad al MTX o a alguno de los excipientes de la formulación. El medicamento contiene lactosa, por lo que pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomarlo
Hepatopatía crónica e insuficiencia hepática
Síndromes de inmunodeficiencia clínica o analíticamente evidentes
Insuficiencia renal grave
Discrasias sanguíneas preexistentes (hipoplasia de médula ósea, leucopenia, trombopenia o anemia significativas)
Infecciones graves, agudas o crónicas tales como la tuberculosis y el VIH
Úlceras digestivas: cavidad oral o enfermedad ulcerosa gastrointestinal activa
Embarazo y lactancia
Vacunación concurrente con vacunas de microorganismos vivos
Vacunación concurrente con vacunas de microorganismos atenuados si la dosis utilizada es > 15 mg/m <sup>2</sup>
Abuso de alcohol: de especial consideración en adolescentes
Embarazo y lactancia: de especial consideración en adolescentes sexualmente activas, dado el elevado potencial teratogénico del MTX. Las pacientes deben ser informadas en este sentido, para garantizar una anticoncepción eficaz durante el tratamiento

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

- *Información y formación adecuada a la familia/paciente.* Además de la información oral y/o escrita que proporciona el médico/enfermera al paciente en la consulta, se puede aconsejar al paciente y su familia la visita de determinadas páginas *web* como la de PRINTO<sup>40</sup>. La integración en las unidades multidisciplinares de reumatología pediátrica de una enfermera especializada puede favorecer y potenciar la adherencia al tratamiento de los enfermos supervisando además la administración del fármaco.
- *Plan de vacunaciones*<sup>41,42</sup>. Siempre que sea posible deben administrarse todas las vacunas del calendario oficial a cualquier niño antes de iniciar un tratamiento inmunosupresor. La vacunación antineumocócica está especialmente indicada, así como la antigripal anual en niños y convivientes. Las dosis y pautas serán similares a las de los niños inmunocompetentes. Las vacunas con microorganismos vivos están contraindicadas en todos los casos de inmunodepresión significativa (tabla 6) y deberían administrarse

**Tabla 5**  
Principales interacciones farmacológicas del metotrexato (MTX)<sup>12</sup>

Interacción y consecuencia	Fármaco
Reducción del aclaramiento del MTX: favorece la toxicidad	Penicilinas, glucopéptidos, sulfonamidas, ciprofloxacino y cefalotina
Disminución del transporte tubular renal del MTX: favorece la toxicidad	Ciprofloxacino
Supresión de médula ósea: potenciación de la toxicidad	Cotrimoxazol
Depleción de folatos: potenciación de la toxicidad	Sulfonamidas
Aporte inadecuado de folatos: disminución del efecto terapéutico	Preparados vitamínicos y otros
Desplazamiento de proteínas plasmáticas: favorece la toxicidad	Diuréticos, sulfonamidas, fenitoína, tetraciclinas y antiinflamatorios ácidos
Toxicidad hepática: potencia la toxicidad	Leflunomida, retinoides
Retraso en eliminación renal del MTX: favorece la toxicidad	Inhibidores de la bomba de protones: omeprazol

**Tabla 6**  
Inmunodepresión significativa en niños que reciben metotrexato (MTX)

Dosis de MTX > 15 mg/m <sup>2</sup>
Tratamiento asociado con otro FAME biológico
Tratamiento con glucocorticoides a dosis altas
• > 2 mg/kg/día más de 2 semanas
• > 1 mg/kg/día más de 4 semanas

FAME: fármaco modificador de la enfermedad.

al menos 2 semanas antes del inicio del tratamiento. Una vez finalizado el tratamiento, las vacunas inactivadas se pueden administrar a partir de los 3 meses y las vacunas de microorganismos vivos a partir de los 3-6 meses. Por otro lado, en caso de brote o mal control de la enfermedad es aconsejable retrasar la administración de las vacunas hasta que se consiga un mejor control.

Para adecuar el estado vacunal de los niños y adolescentes que reciben MTX pueden consultarse las recomendaciones actualizadas de la Asociación Española de Pediatría, que se recogen esquemáticamente en la tabla 7<sup>42</sup>.

- Exploraciones complementarias a realizar antes del inicio del MTX (tabla 8)<sup>10,39</sup>.

### Consideraciones durante el tratamiento con metotrexato

1. *Actuación ante procesos intercurrentes.* El MTX se debe utilizar con extrema precaución cuando exista una infección activa. Se recomienda la suspensión temporal del tratamiento en caso de infecciones hasta su resolución. Si un niño en tratamiento con MTX entra en contacto con un enfermo de varicela se debe considerar la idoneidad de administrar gammaglobulina específica. Si un niño en tratamiento con MTX desarrolla varicela debe recibir tratamiento antiviral específico en las primeras horas de su inicio.
2. *Actuación ante una intervención quirúrgica.* Se recomienda suspender el MTX 1 semana antes y otra semana después de una intervención quirúrgica, para disminuir el riesgo de infecciones.
3. *Monitorización de la toxicidad.* Atendiendo a los trabajos publicados<sup>10,29-31,43-45</sup> y a las recomendaciones de expertos<sup>39</sup> se debería repetir la analítica basal al mes de haber iniciado el tratamiento o realizar un incremento de dosis. Una vez estabilizada la dosis, el seguimiento analítico se realiza cada 3-4 meses, salvo que se hu-

bieran objetivado alteraciones analíticas previas o bien se sospechara toxicidad.

4. *Administración con otros fármacos antirreumáticos.* La eficacia del tratamiento biológico puede aumentar cuando se asocia con MTX, ya sea debido a un efecto sinérgico o por inhibición de la formación de anticuerpos antifármaco.

La eficacia de la asociación de MTX con otros FAME no biológicos, como sulfasazina o leflunomida, no está establecida en niños, por lo que su uso en reumatología pediátrica es muy infrecuente.

La eficacia y seguridad del tratamiento combinado con infliximab y MTX se estableció en una población de pacientes con AIJ poliarticular<sup>21</sup>. Esta misma combinación se mostró más eficaz que MTX solo o la combinación de MTX, sulfasalazina e hidroxiquina<sup>22</sup>.

En niños con actividad persistente de la enfermedad, a pesar del tratamiento con MTX, estaría recomendado añadir un fármaco anti TNF $\alpha$ <sup>10,16</sup>; no obstante, antes de considerar el tratamiento combinado se deberían emplear las dosis máximas eficaces de MTX por vía parenteral<sup>4,46</sup>. El MTX se puede mantener asociado al biológico, máxime si ha existido respuesta previa a este.

5. *Uso complementario con ácido fólico o folínico.* Al igual que sucede en adultos, la suplementación con ácido fólico (o folínico) en una proporción de 1  $\times$  1 mg por día o 5 mg 1 vez a la semana a las 24-48 h después de la administración del MTX puede mejorar la tolerancia y seguridad del tratamiento<sup>47-49</sup>.

La suplementación de rutina con ácido fólico/folínico no afecta en general a la eficacia del MTX, aunque los datos de un estudio sugieren que el uso de estos suplementos podría requerir un ligero aumento de la dosis de MTX para mantener la eficacia<sup>50</sup>.

6. *Intensificación y desintensificación del tratamiento*<sup>39,51</sup>. En la práctica clínica habitual, cuando se alcanza la remisión de la enfermedad, la suspensión del tratamiento con MTX se suele realizar de forma gradual, bien mediante la reducción escalonada de dosis (p. ej., 2,5 mg en cada visita cada 6-8 semanas) o bien aumentando el intervalo de su administración hasta la total suspensión del fármaco. Sin embargo existen evidencias que indican que una vez alcanzada la remisión clínica de la enfermedad y transcurridos 6 meses, se podría valorar suspender la administración del MTX sin ninguna desintensificación o desescalado de dosis<sup>52</sup>.
7. *Interrupción del tratamiento.* El tratamiento con MTX en niños se puede interrumpir por alguna de las siguientes causas:
  - *Remisión:* una vez que hayan transcurrido al menos 6 meses de alcanzada la remisión de la enfermedad puede procederse a suspender el tratamiento, ya sea de forma abrupta o gradual<sup>52</sup>.

**Tabla 7**  
Vacunación en niños tratados con metotrexato (MTX) y sus contactos<sup>42</sup>

Vacunas	Niños en tratamiento con MTX	Convivientes
Virus vivos atenuados	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Al menos 2 semanas antes del inicio</li> <li>• Al menos 3 meses después de finalizar</li> </ul>	Todos según calendario
Gripe	En todos los casos con carácter anual	Todos los mayores de 6 meses de edad
Varicela	En todos los pacientes susceptibles al menos 2 semanas antes de iniciar el MTX	Todos los contactos domiciliarios susceptibles
Neumococo	En todos los casos según calendario	Según calendario
VPH	Niños y niñas mayores de 9 años de edad	Según calendario
Herpes zóster	No	En convivientes mayores de 60 años
Meningococo B	En todos los casos igual que en niños sanos según calendario	
Meningococo C	En todos los casos, al menos, 1 dosis de la vacuna meningocócica tetravalente a partir de los 2 años de edad	
Hepatitis A	En todos los casos por el riesgo de desarrollo de hepatitis A fulminante	
Hepatitis B	En todos los casos se debe completar la vacunación anti-VHB (si procede), con anterioridad al inicio del tratamiento	

VHB: virus de la hepatitis B; VPH: virus del papiloma humano.

**Tabla 8**Exploraciones a realizar en niños antes de iniciar metotrexato<sup>10,39</sup>

<p>Recomendación establecida:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemograma</li> <li>• Bioquímica hepática: GOT, GPT</li> <li>• Bioquímica renal: creatinina</li> <li>• Serología VHB y VHC</li> <li>• Test de embarazo en adolescentes sexualmente activas</li> </ul> <p>Recomendación electiva:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Serología CMV y VEB</li> <li>• VSG y PCR</li> <li>• Orina elemental y sedimento</li> <li>• Cribado infección TB: intradermoreacción de Mantoux (si en los últimos 6 meses no se ha realizado)</li> </ul>
--

CMV: citomegalovirus; GOT: glutamato-oxalacetato transaminasa; GPT: glutamato piruvato transaminasa; PCR: proteína C reactiva; TB: tuberculosis; VEB: virus de Epstein-Barr; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VSG: velocidad de sedimentación globular.

- **Ineficacia:** cuando no se consigue el objetivo terapéutico después de un tiempo preestablecido puede considerarse suspender el tratamiento.
- **Intolerancia:** la intolerancia digestiva es relativamente frecuente en niños y puede comprometer la calidad de vida del niño y obligar al médico a suspender el tratamiento.
- **Toxicidad:** la toxicidad hepática se manifiesta, por lo general, por elevación significativa de las transaminasas, que se mantiene a pesar de disminuir de forma significativa la dosis o reaparece después de reintroducir el tratamiento después de su interrupción temporal.
- **Preferencias** del paciente o familiar.

### Metotrexato y uveítis

El MTX se ha demostrado eficaz en el tratamiento inicial de la uveítis crónica de los pacientes con AIJ<sup>53,54</sup>, aunque se requieren más estudios que confirmen estos resultados. Las recomendaciones de expertos aconsejan que, debido a su importancia y gravedad, en el abordaje inicial de la uveítis asociada a la AIJ se empleen dosis de 15 mg/m<sup>2</sup> en administración subcutánea<sup>39,55</sup>.

### Otras consideraciones

El MTX es el FAME más empleado en reumatología pediátrica. Aunque se ha empleado con diferente éxito en enfermedades como el lupus, la dermatomiositis juvenil, la esclerodermia, la vasculitis, etc., es en la AIJ donde se cuenta con mayor experiencia acumulada y evidencias sobre su eficacia y seguridad; por ello se considera el fármaco de elección para iniciar el tratamiento inductor de remisión<sup>13-19</sup>. Dado que la AIJ se trata realmente de un conjunto de entidades bien diferenciadas sobre la base de un sistema de clasificación internacional (ILAR), el MTX debe utilizarse atendiendo a las recomendaciones específicas para cada categoría clínica y dentro de ella según la gravedad que se determine<sup>39</sup>.

Las dosis habituales para iniciar el tratamiento oscilan entre 10-15 mg/m<sup>2</sup>/semana<sup>5,6</sup>, pero cuando la enfermedad tiene mayor riesgo de daño o evolución desfavorable (compromiso poliarticular, afectación extraarticular como uveítis anterior, etc.), la dosis de entrada recomendable sería de 15 mg/m<sup>2</sup>/semana<sup>39,55</sup>. La vía de administración que se prefiere para iniciar el tratamiento con MTX en niños y adolescentes suele ser la oral, pero cuando se requieren dosis altas ( $\geq 15$  mg/m<sup>2</sup>/semana), con cierta frecuencia se produce intolerancia digestiva; además, la biodisponibilidad del fármaco puede verse alterada y por tanto su eficacia. Para evitar estos inconvenientes se recomienda cambiar a la administración subcutánea o incluso iniciar

directamente el tratamiento por esta vía. La toxicidad potencial del MTX es importante de acuerdo a su ficha técnica, pero en la práctica, los efectos secundarios graves como la toxicidad medular, la hepática o la pulmonar son excepcionales; sin embargo son relativamente frecuentes las elevaciones transitorias de las transaminasas, las aftas orales y, sobre todo, la intolerancia digestiva, que puede alterar la calidad de vida del niño e incluso propiciar el abandono terapéutico<sup>12,28,31</sup>. La suplementación con ácido fólico favorece que estos efectos secundarios no se produzcan<sup>47-49</sup>. Y en los casos de aversión psicológica sería recomendable la terapia cognitivo conductual para intentar mantener el tratamiento<sup>34</sup>.

El MTX a menudo se utiliza con medicamentos de amplia prescripción, por lo que deben indagarse siempre las posibles interacciones que hagan disminuir su eficacia o potenciar su toxicidad. El tratamiento combinado con otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos, glucocorticoides orales o intraarticulares, inmunosupresores, FAME y biológicos es, por lo general, seguro. La eficacia terapéutica de los FAME biológicos puede ser mayor cuando se combina con MTX, y esto se puede deber a un efecto sinérgico o por inhibición de la formación de anticuerpos frente al medicamento.

La retirada del tratamiento puede realizarse al menos 6 meses después de alcanzada la remisión, bien de forma instantánea<sup>52</sup>, como apoya la evidencia disponible, o bien de forma gradual, con la disminución de la dosis o el aumento del intervalo de administración, como recomiendan algunos expertos<sup>39</sup>.

El estado vacunal del niño y sus contactos próximos (convivientes) se debe vigilar estrechamente, tanto antes como durante el tratamiento con MTX, sobre todo si se considera que el paciente tiene un estado de inmunodepresión significativa. Por lo general, las vacunas deben administrarse según el calendario vacunal establecido, aunque es posible que su eficacia pueda verse reducida dependiendo del estado de inmunosupresión del paciente. Las vacunas que contienen virus atenuados deben administrarse, al menos, 2 semanas antes de iniciar el tratamiento con MTX o bien al menos 3 meses de finalizado este. Son especialmente recomendables las vacunas frente a la varicela, al neumococo, a la hepatitis A y a la gripe. En este sentido, la Asociación Española de Pediatría, a través de un comité de expertos, elabora unas recomendaciones específicas que se actualizan periódicamente y que pueden consultarse *online*<sup>42</sup>.

Al igual que sucede en los adultos, los niños en tratamiento con MTX se beneficiarán sin duda de una estrategia asistencial definida y orientada a la consecución de la remisión completa de la enfermedad, con un plan de monitorización para el cribado de toxicidad, que consiste fundamentalmente en la realización de analítica periódicamente, acorde a las recomendaciones de expertos<sup>39</sup>.

En la actualidad se están estudiando biomarcadores que permitan identificar niños en los que el MTX sería más seguro y eficaz<sup>35-37</sup>; en este sentido, la determinación de los valores intraeritrocitarios de los MTX-PG podría resultar de utilidad para predecir la respuesta terapéutica<sup>38</sup>.

### Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

1. Beresford MW. Juvenile idiopathic arthritis: new insights into classification, measures of outcome, and pharmacotherapy. *Paediatr Drugs*. 2011;13:161-73.
2. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004;31:390-2.
3. Wallace C. Juvenile idiopathic arthritis: Critical elements of care. Seattle: The Centre for Children with Special Needs; 2006.
4. Albers HM, Wessels JA, Van der Straaten RJ, Brinkman DM, Suijlekom-Smit LW, Kamphuis SS, et al. Time to treatment as an important factor for the response to methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;61:46-51.

5. Ruperto N, Murray KJ, Gerloni V, Wulfraat N, De Oliveira SK, Falcini F, et al. 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.
6. Niehues T, Horneff G, Michels H, Hock MS, Schuchmann L; Working Groups Pediatric Rheumatology Germany (AGKJR); Pediatric Rheumatology Austria. Evidence-based use of methotrexate in children with rheumatic diseases: a consensus statement of the Working Groups Pediatric Rheumatology Germany (AGKJR) and Pediatric Rheumatology Austria. *Rheumatol Int.* 2005;25:169-78.
7. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med.* 1987;317:1098.
8. Balis FM, Mirro J Jr, Reaman GH, Evans WE, McCully C, Doherty KM, et al. Pharmacokinetics of subcutaneous methotrexate. *J Clin Oncol.* 1988;6:1882-6.
9. Wallace CA. The use of methotrexate in childhood rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 1998;41:381-91.
10. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, DeWitt EM, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63:465-82.
11. Oguey 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.
12. Ficha técnica de Metoject. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=71109&formato=pdf&formulario=FICHAS>
13. Halle F, Prieur AM. Evaluation of methotrexate in the treatment of juvenile chronic arthritis according to the subtype. *Clin Exp Rheumatol* 1991;9:297-302.
14. Ravelli A, Viola S, Migliavacca D, Ruperto N, Pistorio A, Martini A. The extended oligoarticular subtype is the best predictor of methotrexate efficacy in juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatrics.* 1999;135:316-20.
15. Woo P, Southwood TR, Prieur AM, Dore CJ, Grainger J, David J, et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43:1849-57.
16. Dueckers G, Guellac N, Arbogast M, Dannecker G, Foeldvari I, Frosch M, et al. Evidence and consensus based GJKR guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol.* 2012;142:176-93.
17. Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, Shaikov A, Maximov A, Vorontsov I, et al. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group. *N Engl J Med.* 1992;326:1043-9.
18. Mori M, Naruto T, Imagawa T, Murata T, Takei S, Tomiita M, et al. Methotrexate for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: process to approval for JIA indication in Japan. *Mod Rheumatol.* 2009;19:1-11.
19. 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 (Hoboken).* 2012;64:1349-56.
20. Gao JS, Wu H, Tian J. [Treatment of patients with juvenile rheumatoid arthritis with combination of leflunomide and methotrexate]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2003;41:435-8.
21. Ruperto N, Lovell DJ, Cuttita R, Wilkinson N, Woo P, Espada G, et al. A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:3096-106.
22. Tynjala P, Vahasalo P, Tarkkiainen M, Kroger L, Aalto K, Malin M, et al. Aggressive combination drug therapy in very early polyarticular juvenile idiopathic arthritis (ACUTE-JIA): a multicentre randomised open-label clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1605-12.
23. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarosova K, et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2008;359:810-20.
24. Lovell D, Ruperto N, Jung L, Reiff AO, Nencova D, Jarosova K, et al. Long-term efficacy and safety of adalimumab in children with juvenile rheumatoid arthritis: 48-week results. *Arthritis Rheum.* 2006;54 Suppl:s303.
25. Harel L, Wagner-Weiner N, Poznanski AK, Spencer CH, Ekwo E, Magilavay DB. Effects of methotrexate on radiologic progression in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1993;36:1370-4.
26. Ravelli A, Viola S, Ramenghi B, Beluffi G, Zonta LA, Martini A. Radiologic progression in patients with juvenile chronic arthritis treated with methotrexate. *J Pediatrics.* 1998;133:262-5.
27. Céspedes-Cruz A, Gutiérrez-Suárez R, Pistorio A, Ravelli A, Loy A, Murray KJ, et al. Methotrexate improves the health-related quality of life of children with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:309-14.
28. Bulatovic M, Heijstek MW, Verkaaik M, Van Dijkhuizen EHP, Armbrust W, Hoppenreijns EP, et al. High prevalence of methotrexate intolerance in juvenile idiopathic arthritis: development and validation of a methotrexate intolerance severity score. *Arthritis Rheum.* 2011;63:2007-13.
29. Wallace CA, Bleyer WA, Sherry DD, Salmonson KL, Wedgwood RJ. Toxicity and serum levels of methotrexate in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1989;32:677-81.
30. Hashkes PJ, Balistreri WF, Bove KE, Ballard ET, Passo MH. The relationship of hepatotoxic risk factors and liver histology in methotrexate therapy for juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr.* 1999;134:47-52.
31. Lahdenne P, Rapola J, Ylijoki H, Haapasari J. Hepatotoxicity in patients with juvenile idiopathic arthritis receiving longterm methotrexate therapy. *J Rheumatol.* 2002;29:2442-5.
32. Van der Meer A, Wulfraat NM, Prakken BJ, Gijsbers B, Rademaker CM, Sinnema G. Psychological side effects of MTX treatment in juvenile idiopathic arthritis: a pilot study. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25:480-5.
33. Brunner HI, Johnson AL, Barron AC, Passo MH, Griffin TA, Graham TB, et al. Gastrointestinal symptoms and their association with health-related quality of life of children with juvenile rheumatoid arthritis: validation of a gastrointestinal symptom questionnaire. *J Clin Rheumatol.* 2005;11:194-204.
34. Van der Meer A, Wulfraat NM, Prakken BJ, Gijsbers B, Rademaker CM, Sinnema G. Psychological side effects of MTX treatment in juvenile idiopathic arthritis: a pilot study. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25:480-5.
35. Stocco G, De Iudicibus S, Franca R, Addobbati R, Decorti G. Personalized therapies in pediatric inflammatory and autoimmune diseases. *Curr Pharm Des.* 2012;18:5766-75.
36. Van Dijkhuizen EH, Wulfraat NM. Prediction of methotrexate efficacy and adverse events in patients with juvenile idiopathic arthritis: a systematic literature review. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2014;11:12-51. Disponible en: <http://www.ped-rheum.com/content/12/1/51>
37. Schmeling H, Horneff G, Benseler SM, Fritzer MJ. Pharmacogenetics: can genes determine treatment efficacy and safety in JIA? *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10:682-90.
38. Čalasan MB, Den Boer E, De Rotte MC, Vastert SJ, Kamphuis S, De Jonge R, et al. Methotrexate polyglutamates in erythrocytes are associated with lower disease activity in juvenile idiopathic arthritis patients. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:402-7.
39. Calvo I, Antón J, López Robledillo JC, De Inocencio J, Gamir ML, Merino R, et al. Recomendaciones para el uso de metotrexato en pacientes con artritis idiopática juvenil. *An Pediatr (Barc).* 2015;doi: 10.1016/j.anpedi.2015.05.005. [Epub ahead of print].
40. The Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) [consultado 15-10-2015]. Disponible en: <http://www.printo.it/pediatric-rheumatology/information/Spagna/15.htm>
41. Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M, Borrow R, Van der Klis F, Kone-Paut I, et al. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1704-12.
42. Manual de vacunas en línea de la AEP [consultado 15-10-2015]. Disponible en: <http://vacunas.aep.org/documentos/manual/cap-14#3.3.6>
43. Visser K, Van der Heijde DM. Risk and management of liver toxicity during methotrexate treatment in rheumatoid and psoriatic arthritis: a systematic review of the literature. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27:1017-25.
44. Ortiz-Álvarez O, Morishita K, Avery G, Green J, Petty RE, Tucker LB, et al. Guidelines for blood test monitoring of methotrexate toxicity in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2004;31:2501-6.
45. Kocharla L, Taylor J, Weiler T, Ting TV, Luggen M, Brunner HI. Monitoring methotrexate toxicity in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2009;36:2813-8.
46. Alsufyani K, Ortiz-Álvarez O, Cabral DA, Tucker LB, Petty RE, Malleson 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.
47. Ravelli A, Migliavacca D, Viola S, Ruperto N, Pistorio A, Martini A. Efficacy of folic acid in reducing methotrexate toxicity in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:625-7.
48. Hunt PG, Rose CD, McIlvain-Simpson G, Tejani S. The effects of daily intake of folic acid on the efficacy of methotrexate therapy in children with juvenile rheumatoid arthritis. A controlled study. *J Rheumatol.* 1997;24:2230-2.
49. Prey S, Paul C. Effect of folic or folinic acid supplementation on methotrexate-associated safety and efficacy in inflammatory disease: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2009;160:622-8.
50. Van Ede AE, Laan RF, Rood MJ, Huizinga TW, Van de Laar MA, Van Denderen CJ, et al. Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1515-24.
51. Hasija R, Pistorio A, Ravelli A, Demirkaya E, Khubchandani R, Guseinova D, et al. Therapeutic approaches in the treatment of juvenile dermatomyositis in patients with recent-onset disease and in those experiencing disease flare: an international multicenter PRINTO study. *Arthritis Rheum.* 2011;63:3142-52.
52. Foell D, Wulfraat N, Wedderburn LR, Wittkowski H, Frosch M, Gerss J, et al. Methotrexate withdrawal at 6 vs 12 months in juvenile idiopathic arthritis in remission: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2010;303:1266-73.
53. Papadopoulou C, Kostik M, Bohm M, Nieto-González JC, González-Fernández MI, Pistorio A, et al. Methotrexate therapy may prevent the onset of uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr.* 2013;163:879-84.
54. Simonini G, Paudyal P, Jones GT, Cimaz R, Macfarlane GJ. Current evidence of methotrexate efficacy in childhood chronic uveitis: a systematic review and meta-analysis approach. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52:825-31.
55. Bou Torrent R. Grupo de la Reunión Nacional de Uveítis Asociada a AIJ. Protocolo de seguimiento y tratamiento de la uveítis asociada a la artritis idiopática juvenil. *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2014;1:57-70. Disponible en: [http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/07\\_uveitis\\_asociada\\_ajj.pdf](http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/07_uveitis_asociada_ajj.pdf).