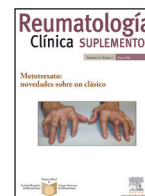




# Reumatología clínica

www.reumatologiaclinica.org



Metotrexato: novedades sobre un clásico

## Metotrexato en la enfermedad de Crohn

Francesc Casellas

Unitat Atenció Crohn-Colitis, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

### RESUMEN

#### Palabras clave:

Metotrexato  
Enfermedad de Crohn  
Tratamiento  
Enfermedad inflamatoria intestinal  
Agente biológico

La enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria crónica del intestino delgado y colon, que cursa con episodios repetidos de actividad inflamatoria que lesiona la pared intestinal provocando potenciales complicaciones locales y manifestaciones extradigestivas. En el tratamiento de la enfermedad de Crohn se barajan diversas estrategias en función de la actividad, localización macroscópica de las lesiones, complicaciones locales, historia farmacológica previa, etc. Los grupos de fármacos utilizados en la enfermedad de Crohn incluyen corticoides, salicilatos, inmunomoduladores, agentes biológicos anti-TNF $\alpha$  y metotrexato. Aunque el metotrexato se utiliza desde hace tiempo en el tratamiento de la enfermedad de Crohn, recientes investigaciones han puesto de manifiesto su utilidad en diferentes situaciones. En el presente artículo se revisan los datos disponibles en la bibliografía acerca de las indicaciones del metotrexato en la enfermedad de Crohn, sus pautas de administración y su manejo en la práctica asistencial.

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

### Methotrexate in Crohn's disease

#### ABSTRACT

#### Keywords:

Methotrexate  
Crohn's disease  
Treatment  
Inflammatory bowel disease  
Biological agent

Crohn's disease is a chronic inflammatory disease of the small bowel and colon that causes recurrent episodes of inflammatory activity that damages the intestinal wall and provokes potential local and non-gastrointestinal manifestations. Several strategies are available to treat this disease and the choice depends on disease activity, the macroscopic localization of the lesions, local complications, the patient's prior pharmacological history, etc. The most widely used drug groups in Crohn's disease include corticosteroids, salicylates, immunomodulatory drugs, biological anti-TNF $\alpha$  agents and methotrexate. Although the latter has been used for many years in the treatment of Crohn's disease, recent research has revealed its utility in distinct situations. The present article reviews the data available in the literature on the indications for methotrexate in Crohn's disease, regimens, and its management in clinical practices.

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

### Introducción

En 1932 Crohn, Ginzburg y Oppenheimer<sup>1</sup> describieron una enfermedad inflamatoria ileal ulcerativa que, desde entonces, se conoce como enfermedad de Crohn (EC). La EC es una enfermedad inmunoinflamatoria crónica que afecta cualquier segmento del intestino y colon, aunque de forma discontinua o parcheada. Su importancia reside en diversos aspectos como su incremento en su prevalencia, presentación mayoritariamente en personas jóvenes en edad productiva y reproductiva, curso crónico, con una evolución que se caracteriza por la alternancia de períodos de quiescencia y brotes de actividad con dolor abdominal, diarrea, sangre en las deposiciones, manifestaciones

extradigestivas y complicaciones abdominales. Como consecuencia de ello, la EC tiene un impacto muy importante en la educación, el trabajo, la vida familiar, la vida social, etc., que se manifiesta con una discapacidad<sup>2</sup> y un deterioro de la calidad de vida de los pacientes<sup>3</sup>.

La etiología de la EC no se conoce con exactitud. Sin embargo se han identificado diversos factores que se asocian a su aparición, como agregación familiar, factores ambientales como el gradiente urbano/rural, industrialización, alteraciones en la microbiota intestinal y su reconocimiento por el sistema inmune y modificaciones del sistema inmunitario, entre los más destacados<sup>4</sup>. Hay un cierto paralelismo entre la EC y las enfermedades reumáticas como la artritis reumatoide o la espondilitis anquilopoyética, en el sentido de que comparten ciertos loci de susceptibilidad genética, mecanismos inflamatorios responsables del daño tisular, historia natural discapacitante, estrategia terapéutica "treat to target" y la respuesta terapéutica a los

Correo electrónico: fcasellas@vhebron.net

mismos tipos de fármacos<sup>5-9</sup>. Por ello, no es de extrañar que diversos fármacos, como salicilatos, corticoides, agentes biológicos anti-TNF y también metotrexato (MTX) se utilicen en ambas enfermedades.

Los algoritmos actuales del tratamiento de la EC contemplan diferentes escenarios según la localización macroscópica de las lesiones, el grado de actividad de la enfermedad, la existencia de complicaciones, el historial farmacológico previo, la cirugía previa, etc.<sup>10</sup>. Esta diversidad clínica justifica una diversidad de fármacos a utilizar, ya sea de forma individual o combinada, incluyendo salicilatos, corticoides de efecto sistémico o local, inmunomoduladores, antibióticos, agentes biológicos anti-TNF $\alpha$  y MTX<sup>11</sup>. El objetivo de estos fármacos es conseguir inducir la remisión de la enfermedad y mantenerla inactiva<sup>12</sup>. El objetivo del presente artículo es actualizar los datos disponibles en la bibliografía acerca de las indicaciones del MTX en la EC, sus pautas de administración y su manejo en la práctica asistencial.

### Justificación del uso del metotrexato en la enfermedad de Crohn

El MTX se había utilizado clásicamente en diferentes enfermedades inmunoinflamatorias crónicas como la psoriasis o la artritis reumatoide<sup>13,14</sup>, y no fue hasta 1989 en que los resultados de un estudio abierto en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal iniciaron la incorporación del MTX en el tratamiento de la EC<sup>15</sup>. Poco tiempo después Feagan et al publicaron un ensayo clínico aleatorizado frente a placebo con MTX intramuscular a dosis de 25 mg/semana durante 16 semanas, que demostró la eficacia del MTX en la EC activa<sup>16</sup>. Al cabo de 5 años, el mismo grupo investigador publicó un nuevo ensayo clínico aleatorizado frente a placebo con MTX intramuscular a dosis de 15 mg/semana en pacientes con EC que respondieron al tratamiento de inducción con MTX, que demostró que en los pacientes que consiguen la remisión con MTX, este también es eficaz para mantenerla a las 40 semanas de seguimiento<sup>17</sup>. Sin embargo, a pesar de su eficacia y precio competitivo, su uso no se generalizó como consecuencia de factores como su toxicidad y por la llegada de los agentes anti-TNF $\alpha$ <sup>18</sup>.

El MTX se considera un agente antifólico debido a su efecto análogo del folato y, además, afecta la biosíntesis de pirimidinas. Para realizar su efecto, el MTX entra en la célula a través de un mecanismo activo y se convierte en poliglutamatos de MTX. Estos metabolitos del MTX inhiben la enzima 5-aminoimidazol-4-carboxamida ribonucleótido transformilasa encargada del metabolismo de la adenosina, lo que resulta en una acumulación tisular de adenosina con un marcado efecto antiinflamatorio<sup>19</sup>. Otros mecanismos del MTX potencialmente relacionados con su efecto antiinflamatorio incluyen la disminución de la actividad de fosfolipasa A<sub>2</sub>, la formación de leucotrienos y la quimiotaxis de los neutrófilos y la inducción de la apoptosis de los linfocitos activados.

La absorción del MTX es muy buena por vía intramuscular o subcutánea, pero inferior si se administra por vía oral (biodisponibilidad promedio del 60%). La medida de los valores séricos no es útil para determinar la eficacia del MTX, puesto que en 24 h ha desaparecido de la circulación. La excreción del fármaco es renal y los poliglutamatos de MTX no son dializables, por lo que hay que usarlo con precaución en la insuficiencia renal. Otra consecuencia de la farmacocinética del MTX es que la administración concomitante de trimetoprim-sulfametoxazol aumenta el riesgo de toxicidad hematológica.

### Utilidad del metotrexato en la enfermedad de Crohn

En la EC, la utilización del MTX puede contemplarse en diversas situaciones como: inducción y mantenimiento de la remisión, corticodependencia, fracaso o aparición de efectos adversos de los tiopurínicos, enfermedad perianal, tratamiento combinado con los agentes anti-TNF $\alpha$  para disminuir la inmunogenicidad o reducir la pérdida de respuesta a estos (fig. 1). Una reciente revisión de la Cochrane Library<sup>20</sup> de 7 estudios con una inclusión total de 495 pacientes ha demostrado

que el MTX intramuscular a dosis de 25 mg/semana es beneficioso para inducir la remisión de la EC activa refractaria, efecto que no se consigue con dosis más bajas administradas por vía oral. En el mismo sentido, la guía de 2010 de la Organización Mundial de Gastroenterología considera el uso del MTX en el tratamiento de mantenimiento de la EC en caso de fallo o contraindicación de los tiopurínicos<sup>11</sup>.

Para determinar la eficacia del MTX en la inducción de remisión, Khan et al, en 2011, publicaron los resultados de una revisión sistemática de los estudios aleatorizados realizados frente a placebo en la EC activa, demostrando que hay datos que apoyan el uso del MTX intramuscular<sup>21</sup>. Alfadhli et al<sup>22</sup> analizaron los resultados de 5 ensayos clínicos con MTX en la inducción de remisión libre de esteroides de la EC activa, y confirmaron que la administración oral no parece eficaz, aunque el número de pacientes incluidos es pequeño, mientras que el MTX intramuscular a dosis de 25 mg/semana es eficaz, con un número de pacientes necesarios para tratar (NNT) de 5.

Para estimar la eficacia del MTX en el mantenimiento de la remisión, Patel et al llevaron a cabo una revisión sistemática para la Cochrane Library<sup>23</sup> incluyendo 5 ensayos clínicos con 333 pacientes aleatorizados para recibir MTX frente a cualquier otra intervención. La administración intramuscular de MTX durante 40 semanas consiguió prevenir el rebrote de la enfermedad de forma significativa frente al placebo, con un riesgo relativo de 1,67 (1,05-2,67) y un NNT de 4. Otros resultados interesantes de este análisis es que no se observaron diferencias en la prevención del rebrote entre el MTX oral (12,5 a 15 mg/semana) y la mercaptopurina o el ácido 5-aminosalicílico, aunque la calidad de esta última evidencia según el análisis GRADE fue de baja calidad. Con esta información, los autores del estudio concluyeron que el MTX intramuscular a dosis de 15 mg/semana es superior al placebo para mantener la remisión de la EC. Recientemente se han publicado los resultados de un estudio retrospectivo multicéntrico en 113 niños y adolescentes con EC, en los que se tuvieron que retirar los tiopurínicos por falta de respuesta o intolerancia, y se sustituyeron por MTX<sup>24</sup>. En este estudio, prácticamente todos los participantes recibieron el MTX subcutáneo a una dosis mediana de 15 mg/semana (con un rango entre 5 y 25 mg) y se observó que al cabo de 1 año de seguimiento, el 52% de los pacientes no había requerido ni corticoides ni biológicos. Este resultado indicativo de buena respuesta a largo plazo a la monoterapia con MTX se observó indistintamente de que los pacientes hubieran sido intolerantes o mal respondedores a los tiopurínicos, aunque se observó que los pacientes que no respondieron a tiopurínicos tenían más riesgo de fallo precoz al MTX. Estos resultados van en la misma línea de los obtenidos en un estudio retrospectivo que revisó la respuesta al MTX en los pacientes con EC que no habían respondido a tiopurínicos o en los que estos se habían retirado por intolerancia<sup>25</sup>. Tanto los no respondedores como los intolerantes mostraron una buena respuesta al MTX de manteni-

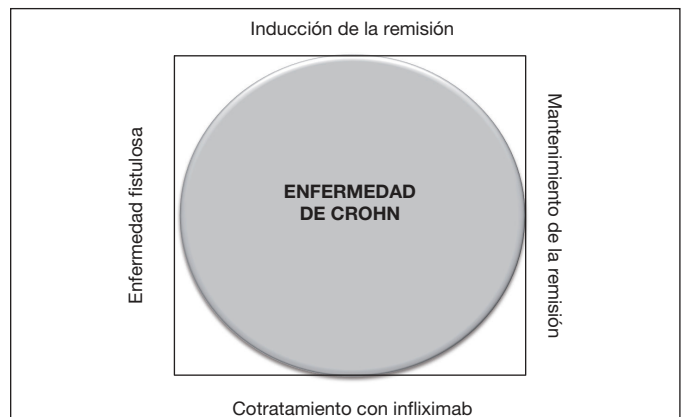


Figura 1. La administración de metotrexato en la enfermedad de Crohn se contempla en distintos escenarios clínicos.

miento a dosis de 15-25 mg/semana, con una respuesta clínica del 60% en ambos grupos de pacientes, tanto si la administración fue oral como intramuscular.

En la EC, los efectos del MTX en la inducción y el mantenimiento de la remisión son significativamente mejores, tal como se ha mencionado, si este se administra por vía intramuscular frente a la vía oral. Por ejemplo, la tasa de inducción de remisión de la EC activa tratada con MTX oral a dosis de 12,5 mg/semana es similar a la conseguida con 6-mercaptopurina y, a su vez, no es distinta de la conseguida con placebo. Tales son los resultados obtenidos por Oren et al en un ensayo clínico con 84 pacientes que recibieron MTX, 50 mg de 6-mercaptopurina o placebo<sup>26</sup>. La menor eficacia de la administración oral no parece poder explicarse por una mala absorción intestinal del fármaco en los pacientes con EC, puesto que los estudios de biodisponibilidad del MTX han demostrado que su absorción en los pacientes con EC es correcta<sup>27</sup>. Por lo tanto deben existir otros factores, como podría ser, hipotéticamente, que las dosis administradas son superiores por vía intramuscular que por vía oral. El tema de la dosis de MTX es muy relevante en vistas a la consecución de los objetivos terapéuticos. Como se ha mencionado anteriormente, la revisión sistemática de McDonald et al<sup>20</sup> ya sugiere que dosis bajas no son eficaces. Desde otro punto de vista, el ensayo clínico de Feagan et al<sup>17</sup>, que demostró la eficacia a largo plazo de 15 mg semanales intramusculares para mantener la remisión durante 40 semanas, observó que en los pacientes que pierden respuesta a esta pauta y entran en brote de EC, el aumento de la dosis a 25 mg/semana consigue la reinducción de remisión en el 55% (que contrasta con solo un 14% en los pacientes que no aumentaron la dosis de MTX). En la misma dirección apuntan los resultados del ensayo clínico de Ardizzone et al<sup>28</sup>. En este estudio, 54 pacientes con EC activa tratados con corticoides fueron aleatorizados para seguir tratamiento de mantenimiento con azatioprina o MTX 25 mg/semana, inicialmente intravenosos y después orales, pero manteniendo la misma dosis, hasta los 6 meses de finalización del seguimiento. Este estudio demostró que la tasa de remisiones (el 56% con MTX frente al 63%) y la duración de las remisiones fueron las mismas entre los pacientes tratados con azatioprina y con MTX. Los datos existentes indican que hay que considerar el tratamiento con MTX en el mantenimiento de la remisión de la EC, aunque deben administrarse las dosis adecuadas, incluso en los pacientes que han recibido previamente tiopurínicos, de forma que no se podría considerar a un paciente no respondedor a inmunomoduladores si no se ha probado el MTX.

Otra situación en la que se ha valorado la eficacia del MTX es en el *cotratamiento con infliximab* para mantener la respuesta del tratamiento de mantenimiento con infliximab. La revisión sistemática de la Cochrane de los 2 estudios publicados sobre el mantenimiento de la remisión de la EC con la combinación MTX e infliximab<sup>23</sup>, indica que se consigue el mantenimiento de la remisión en el 54% de los pacientes que recibieron el tratamiento combinado y en el 53% de los que recibieron monoterapia. Por este motivo, los autores de la revisión concluyeron que en estos momentos no se dispone de una evidencia concluyente para favorecer el tratamiento combinado del infliximab con el MTX. Refuerza este resultado negativo el ensayo clínico de Feagan et al<sup>29</sup>, en el que 126 pacientes con EC activa fueron aleatorizados para recibir infliximab y placebo o infliximab y MTX intramuscular. Al finalizar las 50 semanas de seguimiento, no se demostraron diferencias en la pérdida de respuesta al infliximab entre los grupos monoterapia o combinado. Llama, sin embargo, la atención en este estudio que el tratamiento con MTX se inició a dosis bajas, de 10 mg/semana, y que se aumentaron de forma progresiva hasta los 25 mg/semanales, forma de administración que podría haber influido en los resultados obtenidos en el citado estudio. De todos modos, no pueden definirse conclusiones definitivas en este tema, en primer lugar, por la escasa información disponible y, en segundo lugar, porque van apareciendo informaciones que sugieren la potencial utilidad de este tipo de combinación farmacológica. En este sentido, Vermeire et al revisaron la

utilidad del tratamiento combinado con inmunomoduladores (MTX o azatioprina) para reducir la inmunogenicidad del infliximab y mejorar sus valores séricos<sup>30</sup>. Estos autores descubrieron que la aparición de anticuerpos frente al infliximab afecta profundamente la farmacocinética del fármaco y que la combinación con MTX o azatioprina es eficaz para reducir la aparición de anticuerpos (del 73 al 46%) y aumentar los valores séricos de infliximab, y ello sin ninguna diferencia entre MTX y azatioprina. Recientemente, Drobne et al<sup>31</sup> han analizado los resultados de la asociación del infliximab con inmunomoduladores en un grupo de 65 pacientes con infliximab en monoterapia y en otro de 158 pacientes en tratamiento combinado (en 112 casos con tiopurínicos y en 46 con MTX), y han demostrado que el cotratamiento aumenta los valores séricos del infliximab y reduce la aparición de anticuerpos antiinfliximab. Estos resultados sugieren que el cotratamiento con MTX e infliximab tendría también un efecto beneficioso al reducir la inmunogenicidad del fármaco anti-TNF.

Aparte de las ventajas que se han descrito del tratamiento con MTX en la EC, también hay limitaciones en su utilización relacionadas básicamente con su perfil de seguridad y la duración de su efecto en la EC. González-Lama et al han llevado a cabo un estudio multicéntrico retrospectivo en pacientes con EC tratados con MTX a largo plazo, para determinar si se detectan pérdidas de respuesta<sup>32</sup>. En este estudio se demostró que, pese a la buena respuesta inicial de los pacientes en el 82% de los casos, a las 57 semanas de seguimiento el 40% de pacientes había perdido la respuesta al MTX. Ello permite sugerir que aunque exista una buena respuesta inicial de la EC al tratamiento con MTX, a largo plazo no puede excluirse la eventualidad de una pérdida de su eficacia.

La aparición de *fístulas* es una complicación frecuente y compleja de la EC. Se sabe poco acerca del potencial papel del MTX en el cierre de las fístulas. Schröder et al han reportado su experiencia en 12 pacientes consecutivos con fístulas por EC que no respondieron a inmunomoduladores y que recibieron tratamiento de mantenimiento con MTX 20 mg/semana después de una inducción de 3 dosis de infliximab<sup>33</sup>. En 7 de los 12 pacientes se obtuvo el cierre completo o parcial de las fístulas. Un estudio francés posterior utilizó una estrategia similar, de forma que en 34 pacientes con EC fistulosa perianal compleja realizaron un tratamiento quirúrgico local en 2 tiempos seguidos de una inducción con 3 dosis de infliximab y mantenimiento a largo plazo con MTX<sup>34</sup>. Con este protocolo, los autores describen una respuesta a las 14 semanas del 85% y al año del 50%. Estos resultados son esperanzadores, y estimulan el diseño de ensayos clínicos aleatorizados para probar en la EC fistulosa la estrategia de inducción con un agente anti-TNF y mantenimiento con MTX, estrategia a priori con un perfil de coste-eficacia favorable. Una aproximación más clásica para valorar la respuesta de las fístulas de la EC al tratamiento con MTX sería empezar el tratamiento directamente con el fármaco. Siguiendo este diseño, el estudio retrospectivo de Mahadevan et al, que recogió la experiencia con 33 pacientes con enfermedad fistulosa intestinal o perianal por EC y que recibieron tratamiento de entrada con MTX 25 mg/semana intramusculares durante 3 meses y después orales o intramusculares<sup>35</sup>, obtuvo el cierre parcial o completo de las fístulas en el 56% de los pacientes. Estos resultados son alentadores para el uso del MTX en monoterapia para el cierre de las fístulas complejas, aunque deberán confirmarse en futuros ensayos clínicos diseñados a tal fin.

No hay mucha información relativa acerca de en qué indicación es más eficaz el MTX, en la inducción de respuesta clínica de la EC activa o en el cierre de las fístulas. Para contestar esta pregunta Soon et al revisaron de forma retrospectiva su experiencia en 66 pacientes con EC<sup>36</sup> tratados con distintas dosis de MTX, y observaron que la inducción de mejoría clínica libre de esteroides y la mejoría de las fístulas se obtuvieron en el mismo porcentaje de pacientes (el 36,7 frente al 44,4%, respectivamente). En el mismo estudio, también se observó que añadir azatioprina al tratamiento con MTX no mejora los resultados. Por lo tanto, la información disponible hasta el momento

apoya de forma razonable el uso del MTX en la enfermedad activa para evitar corticoides, en el tratamiento a largo plazo y en la enfermedad fistulosa.

### Perfil de seguridad del metotrexato en la enfermedad de Crohn

Los efectos adversos que aparecen con el uso oncológico del MTX, como la mucositis o la mielotoxicidad, no son frecuentes cuando se usa en la EC, situación en la que el MTX se tolera mejor. Para determinar la tolerancia al MTX en la EC en situación de práctica clínica, se han descrito diversas experiencias. Saibeni et al<sup>37</sup> observaron que de 89 pacientes con EC, el 44% presentó efectos adversos, lo que justificó la retirada del fármaco en el 33% de los pacientes. Del citado estudio cabe destacar que los efectos adversos fueron 5 veces más frecuentes en los pacientes que no recibían ácido fólico. Resultados similares los describieron Magalhaes et al<sup>38</sup>, que describieron una tasa de efectos adversos del 41,9% en los 43 pacientes que revisaron. Los principales efectos adversos que encontraron fueron reacción sistémica, alteración de las pruebas hepáticas, intolerancia gastrointestinal, infecciones y mielotoxicidad, que justificaron la retirada del tratamiento en el 18% de los casos. Una tasa similar de retiradas del tratamiento fue la descrita en el estudio multicéntrico de Seinen et al<sup>39</sup>, que de 174 pacientes con EC tuvieron que retirarlo en el 26%. La experiencia de Chande et al en 92 pacientes con EC tratados con MTX<sup>40</sup> es que el principal efecto adverso es la náusea, que presentó el 22% de pacientes, seguida de la alteración de la bioquímica hepática en el 10% de pacientes.

En nuestro medio, el grupo de Madrid<sup>32</sup> revisó la seguridad del MTX en 77 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal de diferentes centros hospitalarios, e identificó 10 casos de intolerancia gastrointestinal, 10 de alteración de las pruebas hepáticas y 4 de mielotoxicidad, lo que justificó la retirada del fármaco en solo el 5% de los pacientes.

De las experiencias recogidas, los efectos indeseados más frecuentes del MTX en la EC a corto plazo se relacionan con su intolerancia digestiva, en forma de náuseas, vómitos y diarrea. Para mejorar la tolerancia digestiva del MTX, existe el acuerdo de administrar 5 mg de ácido fólico 2 o 3 días aparte del MTX<sup>19</sup>. Hay poca experiencia sobre el uso de antieméticos en la prevención de las náuseas y vómitos por MTX. Una revisión de casos pediátricos de EC tratados con MTX puso en evidencia que la coadministración de ondansetrón como premedicación al MTX durante 3 meses disminuía la tasa de náuseas del 60% de los casos sin ondansetrón a solo el 2% en los casos que lo recibieron<sup>41</sup>.

De los efectos adversos a largo plazo del MTX, uno de los que genera más preocupación en los gastroenterólogos es su hepatotoxicidad. Existen diversos tipos de lesión hepática por MTX, que se clasifican mediante los criterios de Roenigk. Esta clasificación estratifica el grado de lesión hepática por MTX en una escala de 4 niveles: I (histología normal), II (lesión leve), III (fibrosis leve —IIIA— o fibrosis más importante —IIIB—) y IV (cirrosis)<sup>42</sup>. Una revisión de biopsias hepáticas realizadas a pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y una dosis acumulada media de MTX de 2.633 mg demostró que en 19 de los 20 pacientes la lesión histológica era leve y en solo 1 caso se detectó fibrosis<sup>43</sup>. Además, el mismo estudio evidenció que la anormalidad de las pruebas hepáticas no identificó al paciente con fibrosis hepática. Todo ello hizo concluir a los autores del estudio que la biopsia hepática en el seguimiento de la hepatotoxicidad del MTX no es siempre necesaria. También, poco favorables al seguimiento mediante biopsia hepática en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal son los resultados del estudio retrospectivo de Fournier et al en 87 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal con una dosis media acumulada de 1.813 mg de MTX<sup>44</sup>. En este estudio se registró alteración en las pruebas hepáticas en el 24% de pacientes, pero estas alteraciones analíticas se normalizaron espontáneamente en el 88% de pacientes. Además, de los 17 casos en que se practicó

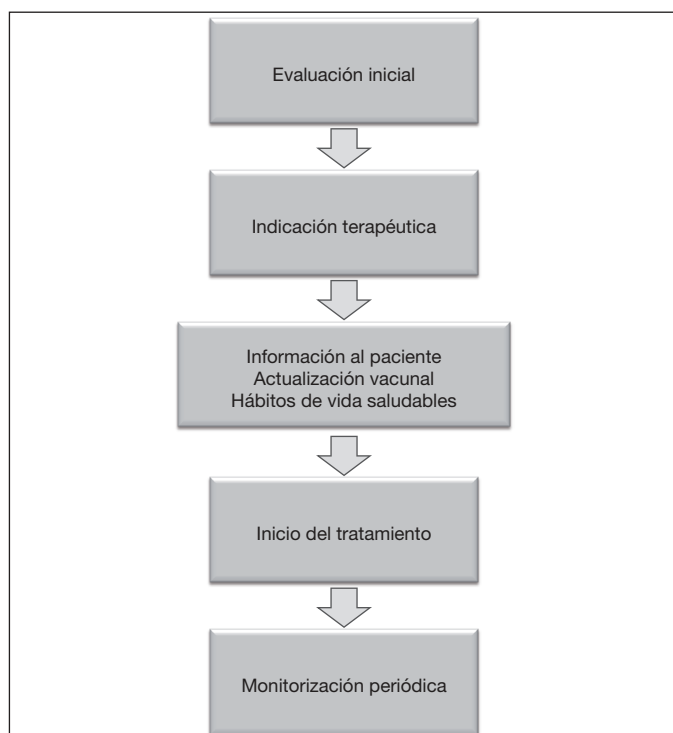
biopsia hepática, en el 88% la alteración histológica fue leve, y no se detectó ningún caso de fibrosis con grado IV de Roenigk. A pesar del aparente limitado valor predictivo de la alteración de las pruebas hepáticas, las guías clínicas recomiendan que en caso de que se registre un aumento en las cifras de AST al doble de la normalidad se retire el MTX hasta la normalización de las transaminasas<sup>10</sup>. Aplicando este criterio de anormalidad, la detección de hepatotoxicidad por MTX en la enfermedad inflamatoria intestinal medida por un aumento del doble de los valores normales de transaminasas detecta una tasa de solo 0,9 personas/mes. Tales son los resultados de una revisión sistemática de la evidencia<sup>45</sup>, que confirman que el riesgo de hepatotoxicidad grave es bajo.

Aparte del seguimiento de las transaminasas, otra manera que se ha postulado para evaluar la potencial progresión de la hepatopatía por MTX a formas graves de fibrosis hepática es mediante elastografía. En nuestro medio, el grupo de Madrid ha desarrollado un estudio multicéntrico para evaluar la fibrosis hepática inducida por MTX en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal<sup>46</sup>. En este estudio transversal en 46 pacientes en los que se practicó un FibroScan® para determinar la existencia de fibrosis significativa según  $F \geq 2$ : 7,1 kPa, se observó en solo el 6,5% de los pacientes. Los resultados de este grupo demuestran que la fibrosis hepática significativa en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal que reciben MTX es muy infrecuente y que además no se relaciona ni con el tipo de enfermedad, ya sea EC o colitis, ni con la dosis acumulada de MTX. Para profundizar en este tema, Laharie et al han publicado un estudio de casos tratados con MTX y controles, a los que se ha practicado un FibroScan® para determinar la existencia de fibrosis<sup>47</sup>. De los 518 pacientes incluidos en este estudio, solo se detectó fibrosis significativa en el 8,5% de los pacientes, lo que confirma que la fibrosis hepática grave por MTX es infrecuente. Por otro lado, buscaron factores asociados a riesgo de hepatotoxicidad por MTX mediante un análisis multivariado, que detectó que los únicos factores de riesgo de hepatotoxicidad fueron un índice de masa corporal  $> 28 \text{ kg/m}^2$  y un mayor consumo de alcohol. Ni la duración del tratamiento con MTX ni su dosis acumulada se asociaron a mayores grados de fibrosis. En el último congreso de la ECCO, Llaó et al han presentado los resultados de un estudio multicéntrico de casos y controles, con 84 pacientes con EC<sup>48</sup>. Este estudio ha demostrado que la exposición a MTX no aumenta el riesgo de fibrosis hepática (porcentaje de pacientes con fibrosis del 10% entre los que recibieron MTX y del 7% entre los que no lo habían recibido). También buscaron factores de riesgo de fibrosis por MTX, y únicamente identificaron el consumo de alcohol, la existencia de diabetes mellitus y la mayor edad. La dosis acumulada no se relacionó con el riesgo de fibrosis hepática. Toda esta información sugiere que el riesgo de fibrosis avanzada o cirrosis en los pacientes con EC que reciben MTX es bajo, y que, en cualquier caso, se relaciona con otros factores no relacionados con el fármaco.

Sin duda, el principal efecto adverso que limita el uso del MTX es su teratogenicidad. MTX es abortivo y teratógeno, por lo que no debe administrarse en los pacientes (tanto varones como mujeres) que deseen tener hijos. La contracepción debe mantenerse de 3 a 6 meses después del cese del tratamiento, tanto en varones como en mujeres.

### Aplicación en la práctica

Las recomendaciones sobre la utilización del MTX en la EC que aquí se incluyen están basadas en las recientes recomendaciones del Grupo Español de Trabajo de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (fig. 2)<sup>49</sup>. El MTX se considera un fármaco de segunda línea en el tratamiento de la EC, y se sitúa en una posición terapéutica común a la de los inmunosupresores del tipo de los tiopurínicos. Sin embargo, en la práctica asistencial se valora introducir el MTX cuando los tiopurínicos han fracasado o se han acompañado de un efecto adverso que obligue a su retirada, como podría ser por una pancreatitis aguda. De todos modos, cada vez se da más importancia al riesgo de tumores



**Figura 2.** Esquema de la aplicación en la práctica del tratamiento con metotrexato en la enfermedad de Crohn.

del tipo del linfoma asociados a tiopurínicos, por lo que se ha sugerido que en los pacientes de más riesgo de desarrollar linfoma, como los pacientes con antecedente previo de linfoma o los que no han tenido primoinfección por virus de Epstein-Barr, podría anteponerse el MTX a los tiopurínicos.

Antes de iniciar el tratamiento con MTX en la EC debe informarse adecuadamente al paciente sobre sus efectos adversos y recomendar un plan anticonceptivo eficaz. Dada la capacidad inmunosupresora del fármaco, se actualizará el calendario vacunal y se descartarán infecciones mediante radiografía de tórax y serologías de la hepatitis B y C. Para reducir el riesgo de hepatotoxicidad se recomendará al paciente la abstinencia de alcohol, evitar el sobrepeso y vigilar la aparición de factores de riesgo como diabetes mellitus o esteatohepatitis.

Existen diversas pautas publicadas para la administración de MTX. Aunque se ha publicado hasta un 78% de eficacia a los 3 meses en la EC con MTX administrado por vía oral<sup>50</sup>, la mayoría de pautas de inducción del MTX en la EC son parenterales. Se han utilizado las vías intravenosa, subcutánea e intramuscular; la primera de ellas es la menos utilizada. Las dosis de inicio también son variables, ya que existen pautas a dosis crecientes, a dosis fijas “bajas” de 15 mg/semana y a dosis fijas “altas” de 25 mg/semana. Lo preferido parece ser el inicio con dosis subcutáneas de 25 mg/semana.

La valoración de la respuesta al tratamiento de inducción debe demorarse unas semanas. En este sentido, en los ensayos clínicos aleatorizados frente a placebo, la valoración de la respuesta clínica a la inducción con MTX se efectúa a las 16 semanas. En cuanto al tratamiento de mantenimiento a largo plazo, se considera continuarlo al menos durante 1 año por vía parenteral y, en caso de buena respuesta, mantenerlo de forma indefinida. Acerca de la posología se definen 2 estrategias distintas, la administración semanal de 15 mg o de 25 mg. No hay un acuerdo generalizado en este punto, puesto que hay guías que recomiendan el tratamiento por vía oral, excepto en los casos con intolerancia gástrica<sup>51</sup>. En cualquier caso es importante recordar que la administración del MTX es semanal y no diaria, punto que hay que aclarar muy bien con los pacientes para evitar sobre-

dosificaciones. Esta confusión no es infrecuente y la misma Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha emitido una alerta para evitar que se produzcan estas situaciones<sup>52</sup>.

Un aspecto práctico relacionado con el uso de MTX es quién administra las inyecciones. Algunos pacientes pueden preferir que las inyecciones las administre el personal de enfermería, aunque ello conlleva un coste en tiempo y en gastos indirectos muy importante. Un procedimiento más efectivo, y basado en los nuevos conceptos de la medicina basada en el paciente, es organizar un programa formativo por el personal sanitario para que sea el propio paciente, o un familiar allegado, el que administre las inyecciones. La autoinyección del MTX por el propio paciente suele conseguirse en la inmensa mayoría de los casos de EC, con el consiguiente ahorro en costes de personal y de desplazamiento<sup>53</sup>. La educación a los pacientes con EC para mejorar la adherencia y facilitar la autoadministración del MTX es una importante labor multidisciplinar en la que colaboran tanto médicos como enfermería y farmacéuticos<sup>54</sup>.

En todos los casos, mientras se mantenga el tratamiento con MTX se suplementará con ácido fólico oral para mejorar la tolerancia y reducir el riesgo de efectos adversos, al menos de hepatotoxicidad<sup>55</sup>. En caso de pacientes en edad fértil se recomendará el uso de medidas anticonceptivas eficaces.

La monitorización de los pacientes incluye la práctica de analíticas seriadas con hemograma, pruebas de función hepática y bioquímica básica. La periodicidad de las analíticas de seguimiento no está estandarizada, pero en general se recomienda que inicialmente sean más frecuentes, por ejemplo cada 12 semanas, y pasado el primer año distanciarlas a cada 16 semanas y a 6 meses. Tal como se ha mencionado anteriormente, ni la analítica hepática ni la dosis acumulada de MTX son muy sensibles para la detección de hepatotoxicidad importante, por lo que se recomienda su monitorización mediante elastografía, que siempre se hará antes que una biopsia hepática.

### Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

1. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Regional ileitis: a pathologic and clinical entity. *JAMA*. 1932;99:1323-9.
2. Vergara M, Montserrat A, Casellas F, Maudsley M, Gallardo O, Ricart E, et al. Validation of the Spanish Work Productivity and Activity impairment questionnaire: Crohn's disease version. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21:809-15.
3. Casellas F, Arenas JI, Baudet JS, Fábregas S, García N, Gelabert J, et al. Impairment of health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease: a Spanish multicenter study. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11:488-96.
4. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet*. 2012;380:1590-605.
5. Carbonetto P, Stephens M. Integrated enrichment analysis of variants and pathways in genome-wide association studies indicates central role for IL-2 signaling genes in type 1 diabetes, and cytokine signaling genes in Crohn's disease. *PLoS Genet*. 2013;9:e1003770.
6. Toussiroit É, Houvenagel É, Goëb V, Fouache D, Martin A, Le Dantec P, et al; Le CRI. Development of inflammatory bowel disease during anti-TNF- $\alpha$  therapy for inflammatory rheumatic disease: a nationwide series. *Joint Bone Spine*. 2012;79:457-63.
7. Kappelman MD, Galanko JA, Porter CQ, Sandler RS. Association of paediatric inflammatory bowel disease with other immune-mediated diseases. *Arch Dis Child*. 2011;96:1042-6.
8. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Colombel JF, Sandborn WJ. Long-term complications, extraintestinal manifestations, and mortality in adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:471-8.
9. Bouguen G, Levesque BG, Feagan BG, Kavanaugh A, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF, et al. Treat to target: a proposed new paradigm for the management of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:1042-50.
10. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohn's Colitis*. 2010;4:28-62.
11. Bernstein CN, Fried M, Krabshuis JH, Cohen H, Eliakim R, Fedail S, et al. World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of IBD in 2010. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16:112-24.
12. Dassopoulos T, Sultan S, Falck-Ytter YT, Inadomi JM, Hanauer SB. American Gastroenterological Association Institute technical review on the use of thiopurines, methotrexate, and anti-TNF- $\alpha$  biologic drugs for the induction and maintenance of remission in inflammatory Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2013;145:1464-78.

13. Kersley GD. Amethopterin (methotrexate) in connective tissue disease-psoriasis and polyarthritis. *Ann Rheum Dis.* 1968;27:64-6.
14. Roenigk HH Jr, Maibach HI, Weinstein GD. Use of methotrexate in psoriasis. *Arch Dermatol.* 1972;105:363-5.
15. Kozarek RA, Patterson DJ, Gelfand MD, Botoman VA, Terrence JB, Wilske KR. Methotrexate induces clinical and histologic remission in patients with refractory inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med.* 1989;110:353-6.
16. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med.* 1995;332:292-7.
17. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med.* 2000;342:1627-32.
18. Vaysse T, Carbonnel F. Methotrexate in IBD: the return of the prodigal son. *Journal Crohn's Colitis.* 2015;9:303-4.
19. Chan ES, Cronstein BN. Mechanisms of action of methotrexate. *Bull Hosp Jt Dis.* 2013;71 Suppl 1:55-8.
20. McDonald JW, Wang Y, Tsouli DJ, MacDonald JK, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;8:CD003459.
21. Khan KJ, Dubinsky MC, Ford AC, Ullman TA, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of immunosuppressive therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:630-42.
22. Alfidhli AA, McDonald JW, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005:CD003459.
23. Patel V, Wang Y, MacDonald JK, McDonald JW, Chande N. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;8:CD006884.
24. Haisma SM, Lijftogt T, Kindermann A, Damen G, Ridder L, Escher JC, et al. Methotrexate for maintaining remission in paediatric Crohn patients with prior failure or intolerance to thiopurines: a multicenter cohort study. *Journal Crohn's Colitis.* 2015;9:305-11.
25. Wahed M, Louis-Auguste JR, Baxter LM, Limdi JK, McCartney SA, Lindsay JO, et al. Efficacy of methotrexate in Crohn's disease and ulcerative colitis patients unresponsive or intolerant to azathioprine/mercaptopurine. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30:614-20.
26. Oren R, Moshkowitz M, Odes S, Becker S, Keter D, Pomeranz I, et al. Methotrexate in chronic active Crohn's disease: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:2203-9.
27. Moshkowitz M, Oren R, Tishler M, Konikoff FM, Graff E, Brill S, et al. The absorption of low-dose methotrexate in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 1997;11:569-73.
28. Ardizzone S, Bollani S, Manzionna G, Imbesi V, Colombo E, Bianchi Porro G. Comparison between methotrexate and azathioprine in the treatment of chronic active Crohn's disease: a randomised, investigator-blind study. *Dig Liver Dis.* 2003;35:619-27.
29. Feagan BG, McDonald JW, Panaccione R, Enns RA, Bernstein CN, Ponich TP, et al. Methotrexate in combination with infliximab is no more effective than infliximab alone in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2014;146:681-8.
30. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, D'Haens G, Rutgeerts P. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut.* 2007;56:1226-31.
31. Drobne D, Bossuyt P, Breynaert C, Cattaeert T, Vande Castele N, Compornolle G, et al. Withdrawal of immunomodulators after co-treatment does not reduce trough level of infliximab in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13:514-21.
32. González-Lama Y, Taxonera C, López-Sanromán A, Pérez-Calle JL, Bermejo F, Pajares R, et al. Methotrexate in inflammatory bowel disease: a multicenter retrospective study focused on long-term efficacy and safety. The Madrid experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012;24:1086-91.
33. Schröder O, Blumenstein I, Schulte-Bockholt A, Stein J. Combining infliximab and methotrexate in fistulizing Crohn's disease resistant or intolerant to azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19:295-301.
34. Roumeguere P, Bouchard D, Pigot F, Castinel A, Juguet F, Gaye D, et al. Combined approach with infliximab, surgery, and methotrexate in severe fistulizing anoperineal Crohn's disease: results from a prospective study. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:69-76.
35. Mahadevan U, Marion JF, Present DH. Fistula response to methotrexate in Crohn's disease: a case series. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18:1003-8.
36. Soon SY, Ansari A, Yaneza M, Raouf S, Hirst J, Sanderson JD. Experience with the use of low-dose methotrexate for inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16:921-6.
37. Saibeni S, Bollani S, Losco A, Michielan A, Sostegni R, Devani M, et al. The use of methotrexate for treatment of inflammatory bowel disease in clinical practice. *Dig Liver Dis.* 2012;44:123-7.
38. Magalhaes RK, Lago P, Pedroto I. Treatment of inflammatory bowel disease with methotrexate in clinical practice. *J Crohn's Colitis.* 2013;7:e606.
39. Seinen ML, Ponsioen CY, De Boer NK, Oldenburg B, Bouma G, Mulder CJ, et al. Sustained clinical benefit and tolerability of methotrexate monotherapy after thiopurine therapy in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:667-72.
40. Chande N, Abdelgadir I, Gregor J. The safety and tolerability of methotrexate for treating patients with Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45:599-601.
41. Kempinska A, Benchimol EI, Mack A, Barkey J, Boland M, Mack DR. Short-course ondansetron for the prevention of methotrexate-induced nausea in children with Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;53:389-93.
42. Roenigk HH, Auerbach R, Maibach HI, Weinstein GD. Methotrexate in psoriasis: revised guidelines. *J Am Acad Dermatol.* 1988;19:145-6.
43. Te HS, Schiano TD, Kuan SF, Hanauer SB. Hepatic effects of long-term methotrexate use in the treatment of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:3150-6.
44. Fournier MR, Klein J, Minuk GY, Bernstein CN. Changes in liver biochemistry during methotrexate use for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:1620-6.
45. Khan N, Abbas AM, Whang N, Balart LA, Bazzano LA, Kelly TN. Incidence of liver toxicity in inflammatory bowel disease patients treated with methotrexate: a meta-analysis of clinical trials. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18:359-67.
46. Barbero-Villares A, Mendoza Jiménez-Ridrejo J, Taxonera C, López-Sanromán A, Pajares R, Bermejo F, et al; Madrid Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease ENICMAD. Evaluation of liver fibrosis by transient elastography (Fibroscan®) in patients with inflammatory bowel disease treated with methotrexate: a multicentric trial. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47:575-9.
47. Laharie D, Seneschal J, Schaefferbeke T, Doutre MS, Longy-Boursier M, Pellegrin JL, et al. Assessment of liver fibrosis with transient elastography and FibroTest in patients treated with methotrexate for chronic inflammatory diseases: a case-control study. *J Hepatol.* 2010;53:1035-40.
48. Llaó J, Bargallo A, Romero C, Mañosa M, Haya J, Yip L, et al. Risk of liver fibrosis in Crohn's disease patients treated with methotrexate: a case-control study. *J Crohns Colitis.* 2015;9 Suppl 1:S31.
49. Gomollón F, Rubio S, Charro M, García-López S, Muñoz F, Gisbert JP, et al; En Representación de GETECCU. Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on the use of methotrexate in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2015;38:24-30.
50. Parker R, Dixit A, Fraser A, Creed T, Probert CS. Clinical experience of methotrexate in Crohn's disease: Response, safety and monitoring of treatment. *Postgrad Med J.* 2010;86:208-11.
51. Swaminath A, Taunk R, Lawlor G. Use of methotrexate in inflammatory bowel disease in 2014: A User's Guide. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2014;5:113-21.
52. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Metotrexato por vía oral: reacciones adversas graves derivadas de la confusión en la dosis administrada. 2011. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH\\_11-2011.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_11-2011.htm)
53. Garrick V, Atwal P, Barclay AR, McGrogan P, Russell RK. Successful implementation of a nurse-led teaching programme to independently administer subcutaneous methotrexate in the community setting to children with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29:90-6.
54. Clark CA, Mehta BH, Pruchnicki MC, Rodis JL. The pharmacist's role in teaching methotrexate injection for patients with Crohn's disease. *Am J Health Syst Pharm.* 2006;63:1792-4.
55. 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.