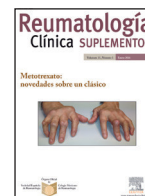




Reumatología clínica

www.reumatologiaclinica.org



Metotrexato: novedades sobre un clásico

Metotrexato en el tratamiento de otra patología inflamatoria crónica

José Rosas* y José Miguel Senabre Gallego

Sección de Reumatología, Hospital Marina Baixa, Villajoyosa, Alicante, España
Asociación para la Investigación en Reumatología de la Marina Baixa, AIRE-MB

RESUMEN

Palabras clave:
Metotrexato
Fuera de indicación
Ficha técnica

El metotrexato es un fármaco antagonista del ácido fólico, con efecto inmunosupresor y antiinflamatorio. En la ficha técnica española se refleja su indicación en reumatología para el tratamiento de la artritis reumatoide, la artritis idiopática juvenil poliarticular y la artritis psoriásica. Sin embargo, en la práctica clínica, por su buena respuesta en la artritis reumatoide, el uso del metotrexato se ha extendido a otras enfermedades inflamatorias y sistémicas no reflejadas en la ficha técnica aprobada del fármaco, e incluso en algunos tipos de artrosis. Se revisan los datos disponibles sobre su uso clínico en estas patologías.

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

Methotrexate in the treatment of other chronic inflammatory diseases

ABSTRACT

Keywords:
Methotrexate
Off-label indication
Summary of product characteristics

Methotrexate (MTX) is a folic acid antagonist with an immunosuppressive and anti-inflammatory effect. The Spanish summary of product characteristics includes its indication in rheumatology for the treatment of rheumatoid arthritis, polyarticular juvenile idiopathic arthritis, and psoriatic arthritis. However, in clinical practice, due to its good response in rheumatoid arthritis, the use of MTX has been extended to other inflammatory and systemic diseases not included in the approved summary of product characteristics for the drug and even to some types of osteoarthritis. The present article reviews the data available on its clinical use in these diseases.

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

Introducción

El metotrexato (MTX) es un fármaco antagonista del ácido fólico, con efecto inmunosupresor y antiinflamatorio, mediante la inhibición de la enzima dihidrofolato reductasa, que afecta a la síntesis de las purinas y, por tanto, a la síntesis del ADN y ARN^{1,2}. Es el fármaco más usado desde hace más de 30 años en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR), con buen resultado. Además, de la AR, en ficha técnica española se refleja su indicación en reumatología para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular y la artritis psoriásica³.

Sin embargo, en la práctica clínica, por su buena respuesta en la AR, el uso del MTX se ha extendido a otras enfermedades inflamatorias y sistémicas, e incluso en algunos tipos de artrosis, no reflejado en la ficha técnica. En este artículo se va a revisar lo publicado en los

últimos años sobre el uso del MTX fuera de lo aprobado en ficha técnica del fármaco en este grupo de enfermedades (tabla 1).

Enfermedades inflamatorias

Vasculitis

Las vasculitis se caracterizan por producir inflamación en los vasos sanguíneos, provocando síntomas isquémicos o hemorragia por obstrucción, estenosis e incluso aneurismas. Se clasifican por el calibre del vaso afectado, en vasculitis de pequeño, medio y gran vaso.

Vasculitis de vaso grande

Las 2 principales vasculitis de vaso grande (VVG) son la arteritis de células gigantes (ACG) y la arteritis de Takayasu (ATK), aunque otras enfermedades pueden afectar también a los vasos grandes, como la enfermedad de Behçet (EB) o el síndrome de Cogan.

A diferencia de las VVG, el MTX no es de uso habitual en las vasculitis de vaso pequeño.

*Autor para correspondencia.
Correo electrónico: j.rosas.gs@gmail.com (J. Rosas).

Tabla 1

Evaluación de la evidencia clínica publicada en las enfermedades en las que en la práctica clínica se usa metotrexato fuera de indicación de ficha técnica

Enfermedad	Evidencia científica
<i>Enfermedad inflamatoria</i>	
• Vasculitis de vaso grande	
— Arteritis de células gigantes	ECA
— Arteritis de Takayasu	EOB
• Vasculitis asociada a ANCA	ECA
• Panarteritis nodosa	ECA
• Lupus sistémico	ECA
• Síndrome de Sjögren primario	No-EC
• Esclerodermia	EC
• Miopatías	
— Polimiositis/dermatomiositis	EOB
— Miopatía por cuerpos de inclusión	No-EC
• Sarcoidosis	SC
• Enfermedad de Still del adulto	SC
• Enfermedad de Behçet	EOB
• Enfermedad de Cogan	No-EC
• Policondritis recidivante	No-EC
<i>Enfermedad no inflamatoria</i>	
• Artrosis en la mano	No-EC
• Artrosis en la rodilla	ECA

ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo; ECA: ensayo clínico controlado; EOB: estudio observacional, no controlado; No-EC: no evidencia científica; SC: serie de casos.

Arteritis de células gigantes. La ACG es la enfermedad de este grupo más frecuente. Afecta, en pacientes mayores de 50 años, a las ramas extracraneales de la arteria carótida provocando síntomas característicos (cefalea, claudicación mandibular, amaurosis y sensibilidad en la palpación de las arterias temporales) y elevación de reactantes de fase aguda.

En el año 2001 se publicaron varios ensayos clínicos aleatorizados en pacientes recientemente diagnosticados de ACG; en uno de ellos los resultados apoyaban el uso del MTX y en el resto no⁴. Este hecho suscitó un interesante debate mediante cartas al director entre los autores. Sin embargo, el metaanálisis publicado en 2007⁵, en el que se incluían estos estudios, mostró que MTX (dosis de entre 7,5-15 mg/semana) frente a placebo disminuía el riesgo de una primera ($p = 0,04$) y segunda recidivas ($p = 0,02$); para ello fue preciso tratar a 3,6 y 4,7 pacientes, respectivamente. Además, MTX disminuyó la dosis acumulada de corticoides en 48 semanas ($p < 0,001$) y proporcionó una mayor probabilidad a las 24 semanas de poder retirar estos fármacos ($p = 0,001$).

Respecto a la polimialgia reumática (PMR), el uso de MTX al inicio de la enfermedad, asociado a corticoides, se ha evaluado en 2 estudios aleatorizados, que han mostrado que a dosis de al menos 10 mg/semana disminuye la incidencia de recidivas, reduce la dosis acumulada de corticoides y el tiempo de tratamiento con estos⁴.

En consecuencia, creemos que hay datos consistentes de ensayos clínicos para añadir MTX en los pacientes con diagnóstico reciente de ACG o PMR.

Arteritis de Takayasu. La ATK es menos frecuente que la ACG. Aparece de forma típica en mujeres menores de 40 años, con clínica de claudicación de extremidades (incluso pérdida de pulsos), alteraciones visuales, síncope o ángor e hipertensión arterial. Estudios observacionales demuestran la utilidad del MTX en la ATK, que obtiene hasta un 80% de remisiones clínicas, y en el 50% de ellas consigue la retirada de corticoides⁴.

Vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos

Son enfermedades sistémicas, que se caracterizan por vasculitis necrosante de vaso de pequeño-medio tamaño, asociada a la presencia de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA, del inglés

antineutrophil cytoplasmic antibody). Incluyen la granulomatosis con poliangeítis (antes enfermedad de Wegener), la poliangeítis microscópica y la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (antes enfermedad de Churg Strauss).

El manejo terapéutico se basa en una fase de inducción de remisión seguida de una fase de tratamiento de mantenimiento. MTX ha demostrado su eficacia en la inducción de remisión en pacientes con enfermedad limitada y como tratamiento de mantenimiento. El estudio NORAM (ensayo clínico aleatorizado, que compara ciclofosfamida [CTX] oral frente a MTX —15 a 25 mg/semana— para obtener remisión clínica en enfermedad limitada precoz), mostró que la remisión se alcanza en el 90% de los pacientes con MTX frente al 94% del grupo de CTX. El grupo de MTX tarda mayor tiempo en alcanzar la remisión y a los 18 meses presenta mayor número de recidivas, aunque la mayoría al reducir el tratamiento. En el estudio WEGENT, abierto y prospectivo, que evaluaba el mantenimiento con azatioprina o MTX tras inducción con CTX, la tasa de recaídas y efectos secundarios fue similar entre ambos fármacos⁶.

Por lo tanto, los datos procedentes de ensayos clínicos y estudios prospectivos apoyan el uso de MTX en el tratamiento de inducción de formas limitadas y como mantenimiento tras la inducción con CTX en las vasculitis asociadas a ANCA.

Panarteritis nodosa

La panarteritis nodosa (PAN) es una vasculitis necrosante no asociada a ANCA, que afecta a vasos de pequeño y mediano calibres. Suele manifestarse con síntomas generales y afectación orgánica respetando las vías respiratorias.

El manejo terapéutico de la PAN no asociada a infección viral, en pacientes sin datos de mal pronóstico, se basa en corticoides. Si hay datos de mal pronóstico se asocian a CTX. En estos casos se usa el MTX para mantener el efecto de la CTX y como ahorrador de corticoides. En casos de PAN cutánea refractaria a corticoides también se ha usado MTX con éxito⁷. El principal uso de MTX en la PAN es como ahorrador de corticoides y en casos de afectación cutánea refractaria a corticoides.

Lupus eritematoso sistémico

El uso del MTX en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) es común en la práctica clínica, especialmente para el tratamiento de la artritis y de las manifestaciones cutáneas que no responden a antipalúdicos y a dosis bajas de corticoides. De hecho, en las recomendaciones EULAR, publicadas en el año 2008, se incluye el MTX como tratamiento que hay que valorar en las manifestaciones de LES no graves o sin afectación de órgano mayor⁸.

En los últimos años se han publicado 2 ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego y una revisión sistemática que evalúan la eficacia del MTX en LES. En el estudio de Carneiro y Sato⁹ se incluyeron 41 pacientes: 20 de ellos recibieron MTX hasta una dosis máxima de 20 mg a la semana y 21 recibieron placebo. A los 6 meses, el grupo que recibió MTX mostró de forma significativa menor dolor articular, menos lesiones cutáneas, menor número de pacientes con hipocomplementemia, reducción del resultado del índice SLEDAI medio y disminución de la dosis media de prednisona.

En el estudio de Fortin et al¹⁰ se incluyeron 86 pacientes: 41 en el grupo de MTX y 45 en el grupo placebo. Se permitió durante el estudio continuar con fármacos antipalúdicos. A los 12 meses, entre los pacientes del grupo de MTX se disminuyó de forma significativa la dosis de prednisona y el índice de actividad SLAM-R (Systemic Lupus Activity Measure revisado).

Una revisión sistemática, publicada recientemente, confirma la utilidad del MTX en el tratamiento del LES con actividad moderada, especialmente para las manifestaciones articulares y cutáneas resistentes al tratamiento con antipalúdicos y prednisona. Reduce el índice SLEDAI y la dosis de prednisona¹¹. No hay datos sobre su eficacia en el tratamiento de la serositis o la miositis.

Existe, pues, evidencia suficiente, basada en ensayos clínicos, para el uso del MTX en LES con actividad moderada, incluso como fármaco ahorrador de corticoides.

Síndrome de Sjögren primario

No hay apenas estudios que evalúen la eficacia del MTX en el síndrome de Sjögren primario. Un estudio abierto realizado en 17 pacientes, con una dosis de MTX de 0,2 mg/kg/semana indica mejoría en parámetros subjetivos¹². No hay datos específicos del tratamiento de la artritis asociado a esta enfermedad.

Esclerodermia

La clave para la aparición y desarrollo de la esclerodermia es la activación del sistema inmune, que provoca la fibrosis y la afectación vascular. Dos ensayos clínicos realizados hace más de 10 años, que incluyeron pocos pacientes, analizaron la eficacia del MTX en la afectación cutánea de esta enfermedad. Además, el MTX se incluye en las recomendaciones EULAR para el tratamiento de la afectación cutánea precoz de la esclerodermia difusa¹³. Sin embargo, en práctica clínica, el MTX se usa con frecuencia, además, para el manejo de la artritis y la miositis, sin contar con estudios para ello.

El estudio de Van den Hoogen et al¹⁴, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, durante 6 meses, incluía 29 pacientes con afectación cutánea menor y mayor de 3 años. Diecisiete de ellos recibieron MTX (15 mg/semana subcutáneo) o placebo. Veintidós pacientes (13 del grupo de MTX y 9 del grupo placebo) continuaron 6 meses en abierto con MTX (hasta una dosis máxima de 25 mg/semana). Se observó mejoría del índice de Rodnan cutáneo entre los pacientes del grupo inicial de MTX a los 6 meses ($p = 0,06$) y entre los 22 pacientes del estudio de extensión ($p = 0,04$).

En el ensayo clínico de Pope et al¹⁵ se incluyeron 71 pacientes (35 con MTX y 36 con placebo) con esclerodermia difusa de menos de 3 años de evolución. A los 12 meses, en análisis de intención de tratar, se observó mejoría ($p < 0,02$) en el índice cutáneo UCLA (University of California, Los Angeles) y en el índice modificado de Rodnan ($p < 0,009$). Posteriormente, este grupo reanalizó sus resultados usando un método bayesiano, para contrarrestar el efecto sobre los resultados basados en una muestra pequeña de pacientes, en una enfermedad poco frecuente y, por tanto, con dificultades para reclutar mayor número de ellos. Con este método, la probabilidad de que el tratamiento con MTX sea mejor que el placebo es del 94% para el índice cutáneo de Rodnan modificado y del 96% para el índice de UCLA¹⁶. Por otra parte, algunos estudios observacionales señalan respuesta de la morfea y la fascitis eosinofílica al MTX¹⁷.

Miopatías inflamatorias

Las miopatías inflamatorias son un grupo heterogéneo de enfermedades, que incluyen la polimiositis, la dermatomiositis y la miopatía por cuerpos de inclusión.

El MTX se considera fármaco de primera línea para el tratamiento de la polimiositis y la dermatomiositis basado en estudios observacionales. Los ensayos clínicos controlados no demuestran diferencias en la eficacia entre MTX frente a azatioprina o ciclosporina A¹⁸. Sin embargo, no hay evidencia de la utilidad del MTX en el tratamiento de la miopatía por cuerpos de inclusión.

Sarcoidosis

La sarcoidosis es una enfermedad sistémica que se caracteriza por el desarrollo de granulomas epitelioides. Aunque la afectación pulmonar es la más frecuente, cualquier órgano puede ser afectado.

Los corticoides son la base del tratamiento de la sarcoidosis sintomática. El MTX es el inmunosupresor de elección, en el manejo de la

sarcoidosis crónica que no responde a corticoides o en pacientes con efectos secundarios, y actúa como ahorrador de corticoides, al igual que ocurre en otras enfermedades sistémicas. Su uso incluye tanto la sarcoidosis pulmonar como la extrapulmonar. Sin embargo, no hay estudios controlados que evalúen este aspecto y su uso está basado en estudios de pequeño número de casos¹⁹. El MTX se utiliza, pues, como fármaco de segunda línea si no responde a corticoides o si se precisa como ahorrador de corticoides.

Enfermedad de Still del adulto

La enfermedad de Still del adulto (ESA) es una enfermedad inflamatoria que suele presentarse con fiebre en agujas, exantema evanescente y artralgiás o artritis. A pesar de que no se cuenta con estudios controlados, el tratamiento con MTX y corticoides se considera la base del manejo de la ESA. Si este tratamiento fracasa se considera indicado el uso de la terapia biológica²⁰. Se ha implicado el efecto inhibitorio sobre la IL-1 del MTX, por su eficacia en la ESA, por estar implicada esta citocina, entre otras, en la patogénesis de esta enfermedad²¹.

Enfermedad de Behçet

La EB es una enfermedad inflamatoria sistémica heterogénea, que se caracteriza por la presencia recurrente de úlceras orales y genitales, inflamación ocular y manifestaciones a nivel cutáneo, articular, neurológico, gastrointestinal, renal y vascular.

No se considera al MTX fármaco de primera línea en la EB, ni siquiera en el manejo de la artritis, que suele responder a colchicina²². Los datos publicados procedentes de estudios observacionales o estudios abiertos, con pocos pacientes, muestran mejoría en la afectación ocular o neurológica²³. Por otra parte, la asociación de MTX a la terapia biológica, como el infliximab, mejora la eficacia clínica²⁴.

Enfermedad de Cogan

La enfermedad de Cogan es una enfermedad sistémica poco frecuente, que se caracteriza por la afectación inflamatoria ocular y audiovestibular. Aunque puede aparecer vasculitis de gran vaso, no suele ser la forma de presentación.

Estudios retrospectivos no controlados mostraron mejoría con MTX, tanto a nivel auditivo como vestibular. Sin embargo, un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, no mostró eficacia del MTX, al no mantener la mejoría alcanzada con dosis altas de prednisona^{25,26}.

Policondritis recidivante

La policondritis recidivante es una enfermedad autoinmune sistémica poco frecuente, que se caracteriza por episodios de inflamación y destrucción progresiva del cartílago, especialmente a nivel del pabellón auricular, del árbol traqueobronquial, de las articulaciones y del esqueleto axial. La inflamación puede afectar a estructuras no cartilaginosas, ricas en proteoglicanos como los ojos, el oído interno, el corazón, los vasos sanguíneos y el riñón.

Como en otras enfermedades sistémicas, dada su escasa frecuencia, el manejo terapéutico de la enfermedad se basa en los resultados de estudios observacionales o series de casos, que incluyen pocos pacientes. El tratamiento se basa en el uso de corticoides. En caso de afectación de órganos internos se añaden inmunosupresores, especialmente CTX. El MTX se ha utilizado como fármaco ahorrador de corticoides²⁷.

Enfermedades no inflamatorias

Artrosis

Aunque clásicamente la artrosis se había considerado como una enfermedad no inflamatoria, en los últimos años se ha demostrado

que cierto grado de inflamación puede jugar un papel en la patogenia de la artrosis.

Se ha comunicado alguna serie de casos con artrosis de manos erosiva, con pocos pacientes, tratados con MTX con pobres resultados²⁸. Sin embargo, en la artrosis de rodilla refractaria a terapia convencional se han publicado en los últimos años estudios que muestran mejoría del dolor con MTX. En un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo, 72 pacientes recibieron MTX y 72 placebo, hasta una dosis de 25 mg/semana²⁹. A las 28 semanas, el grupo de MTX, comparado con placebo, presentó menor consumo de antiinflamatorios no esteroideos y paracetamol ($p = 0,01$), mayor reducción del dolor en la escala visual analógica ($p = 0,009$) y del índice de WOMAC para dolor ($p = 0,002$), función ($p = 0,001$), rigidez ($p = 0,002$) y para actividades de la vida diaria ($p = 0,03$). Además se obtuvo por ecografía mayor reducción del espesor sinovial de la rodilla ($p = 0,0001$) y del derrame sinovial ($p = 0,04$).

Conflicto de intereses

J. Rosas ha recibido honorarios por ponencias de Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gebro Pharma, GSK, Janssen, Lilly, MSD, Pfizer, Roche y UCB.

J.M. Senabre Gallego declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Cronstein B. The mechanism of action of methotrexate. *Rheum Dis Clin North Am*. 1997;23:739-55.
- Braun J, Rau R. An update on methotrexate. *Curr Opin Rheumatol*. 2009;21:216-23.
- Ficha técnica Metoject. Solución inyectable en jeringa precargada (versión 2014). Agencia española del medicamento. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>
- Spies CM, Burmester GR, Buttgerit F. Methotrexate treatment in large vessel vasculitis and polymyalgia rheumatic. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28 Suppl 61:S172-7.
- Mahr AD, Jover JA, Spiera RF, Hernández-García C, Fernández-Gutiérrez B. Adjuvant methotrexate for treatment of giant cell arteritis: an individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2007;56:2789-97.
- Lally L, Spiera R. Current landscape of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis classification, diagnosis, and treatment. *Rheum Dis Clin N Am*. 2015;41:1-19.
- Forbess L, Bannykh S. Polyarteritis nodosa. *Rheum Dis Clin N Am*. 2015;41:33-46.
- Bertsias G, Ioannidis JPA, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dosta C, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:195-205.
- Carneiro JR, Sato EI. Double blind, randomized, placebo controlled clinical trial of methotrexate in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1999;26:1275-9.
- Fortin PR, Abrahamowicz M, Ferland D, Lachaille D, Smith CD, Zummer M. Steroid-sparing effects of methotrexate in systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Care Res*. 2008;59:1796-804.
- Sakthiswary R, Suresh E. Methotrexate in systemic lupus erythematosus: a systematic review of its efficacy. *Lupus*. 2014;23:225-35.
- Skopouli FN, Jagiello P, Tsifetaki N, Moutsopoulos HM. Methotrexate in primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 1996;14:555-8.
- Kowal-Bielecka O, Landewe R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirkaj L, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis*. 2009;68:620-8.
- Van den Hoogen FH, Boerbooms AM, Swaak AJ, Rasker JJ, Van Lier HJ, Van de Putte LB. Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 weeks observational trial. *Br J Rheumatol*. 1996;35:364-72.
- Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, Baron M, Ellman M, Currence S, et al. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2001;44:1351-8.
- Johnson SR, Feldman BM, Pope JE, Tomlinson GA. Shifting our thinking about uncommon disease trials: the case of methotrexate in scleroderma. *J Rheumatol*. 2009;36:323-9.
- Koch SB, Cerci FB, Jorizzo JL, Krowchuk DP. Linear morphea: a case series with longterm followup of young, methotrexate treated patients. *J Dermatolog Treat*. 2013;24:435-8.
- Gordon PA, Winer JB, Hoogendijk JE, Choy EH. Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;8:CD003643.
- Kiltz U, Braun J. Use of methotrexate in patients with sarcoidosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28 Suppl 61:S183-5.
- Fautrel B, Borget C, Rozenberg S, Meyer O, Le Loët X, Masson C, et al. Corticosteroid sparing effect of low dose methotrexate treatment in adult Still's disease. *J Rheumatol*. 1999;26:373-8.
- Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Iwaz J, Sève P. Adult-onset Still's disease. *Autoimmunity Reviews*. 2014;13:708-22.
- Saleh Z, Arayssi T. Update on the therapy of Behçet disease. *Ther Adv Chronic Dis*. 2014;5:112-34.
- Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A, et al. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1656-62.
- Arida A, Fragiadaki K, Giavri E, Sfikakis P. Anti-TNF agents for Behçet's disease: analysis of published data on 369 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41:61-70.
- Harris JP, Weisman MH, Derebery JM, Espeland MA, Gantz BJ, Gulya AJ, et al. Treatment of corticosteroid-responsive autoimmune inner ear disease with methotrexate: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290:1875-83.
- Singer O. Cogan and Behçet syndromes. *Rheum Dis Clin N Am*. 2015;41:75-91.
- Chopra, R, Chaudhary N, Kay J. Relapsing polychondritis. *Rheum Dis Clin N Am*. 2013;39:263-76.
- Punzi L, Frigato M, Frallonardo P, Ramonda R. Inflammatory osteoarthritis of the hand. *Best Practice Res Clinical Rheum*. 2010;24:301-12.
- Abou-Raya A, Abou-Raya S, Khadrawe T. Methotrexate in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis: randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2014; doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204856. [Epub ahead of print].