



Formación médica continuada

¿Cómo hacer buen uso del metotrexato en artritis reumatoide?

Samuel Hernandez-Baldizon

Servicio de Reumatología, Hospital de Cruces, Baracaldo, Vizcaya, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 5 de noviembre de 2010

Aceptado el 27 de enero de 2011

On-line el 25 de setiembre de 2011

Palabras clave:

Artritis reumatoide

Metotrexato

Práctica clínica

Dosis

Efectos secundarios

Reacciones adversas

R E S U M E N

El metotrexato (MTX) es el fármaco modificador de la enfermedad de primera elección en artritis reumatoide. A pesar del uso casi generalizado por reumatólogos en todo el mundo, hay mucha discordancia entre la forma de iniciar la dosis, la vía de administración y la forma de realizar el incremento de dosis. En este artículo se planteamos un esquema simplificado del uso de este fármaco a individualizar en cada caso, basado en los aspectos farmacológicos, guías y protocolos de manejo publicados en revistas de impacto de nuestra especialidad en los últimos años. Se revisa además las reacciones adversas y efectos secundarios y cómo realizar el seguimiento de éstos.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

How To Effectively Use Methotrexate in Rheumatoid Arthritis?

A B S T R A C T

Methotrexate (MTX) is the first choice disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis. In spite of its generalized use by rheumatologists worldwide, there is a general lack of agreement regarding the route of administration, the start-up dose and the way to increase the same. In this article we propose a simplified outline for the use of the drug that should be individualized, based on its pharmacological aspects, guidelines and recommendations published in high impact factor journals during the past few years. Adverse reactions and side effects, as well as their follow up are also reviewed.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Rheumatoid arthritis

Methotrexate

Clinical practice

Dose

Side effects

Adverse reactions

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica autoinmunitaria caracterizada fundamentalmente por una poliartritis simétrica episódica, crónica, erosiva, deformante y que produce discapacidad articular a largo plazo si no se logra controlar. Actualmente, el metotrexato (MTX) es el fármaco modificador de la enfermedad más usado en AR y el de primera elección¹⁻³. A pesar de su aplicación terapéutica casi generalizada, existe mucha discordancia por parte de los reumatólogos en cuanto a la dosis de inicio, el incremento de la misma y la vía de administración (fig. 1).

En este artículo planteamos un escenario clínico simplificado que puede servir de recomendación general a individualizar en cada caso. Nuestra propuesta se sustenta en el análisis de los artículos de revisión, metaanálisis, consensos y guías de práctica clínica publicados en los últimos cinco años en revistas de impacto de nuestra especialidad.

¿Cómo funciona?

El MTX es un antimetabolito que actúa inhibiendo competitivamente la dihidrofolato reductasa. Esta enzima participa en la formación del tetrahidrofolato necesaria para la formación del nucleósido timidina, requerido para la síntesis de ADN, ARN, timidilatos y proteínas. Inhibe parcialmente el sistema inmunitario⁴ y, aunque no se conoce bien su mecanismo, reduce la inflamación articular autoinmunitaria a largo plazo.

¿Qué aspectos farmacológicos hay que tener en cuenta?

La absorción oral del MTX es dependiente de la dosis y varía significativamente acorde al tránsito intestinal. Las comidas, la diarrea y los antibióticos no absorbibles disminuyen la absorción, mientras que el estreñimiento la aumenta. La biodisponibilidad media oral es del 33% y la parenteral del 77%. Una vez en suero, el 50% circula unido a proteínas, con una vida media de entre

Correo electrónico: samuel.hernandezbaldizon@osakidetza.net

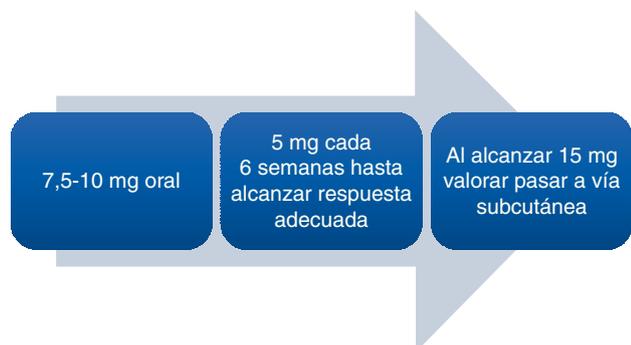


Figura 1. Inicio e incremento de dosis.

3 a 10 horas. La excreción se efectúa en un 90% por vía renal y un 10% gastrointestinal⁵. Estos son aspectos que debemos de tener en cuenta a la hora de valorar el riesgo de reacciones adversas y efectos secundarios del fármaco, ya que su frecuencia aumenta proporcionalmente a sus niveles plasmáticos (tabla 1).

¿Cuándo iniciar el tratamiento?

Se debe iniciar el tratamiento de base con fármacos modificadores de la enfermedad en cuanto se realiza el diagnóstico². Éste se basa principalmente en la anamnesis y en la exploración física, y menos en los criterios de clasificación. El paciente suele referir dolor, rigidez y tumefacción matutina. La exploración física muestra tumefacción simétrica y dolor a la palpación articular. Sin embargo, estos hallazgos no son exclusivos de la AR en estadio precoz y se debe de realizar un diagnóstico diferencial. Los criterios de clasificación publicados en septiembre de 2010 de AR ACR/EULAR⁶ tienen como finalidad clasificar precozmente a los pacientes que se pueden beneficiar de este tratamiento en las fases iniciales de la enfermedad.

¿Qué pruebas se deben realizar antes del inicio del tratamiento?

Se debe de realizar un cribado incluyendo la valoración de posibles factores de riesgo de toxicidad (como la ingesta de alcohol), hemograma, PCR y VSG, creatinina plasmática, transaminasas, albúmina, anticuerpos contra hepatitis B y C, factor reumatoide, anticuerpos anticirulina, perfil lipídico, prueba de embarazo y radiografía simple de tórax, manos y pies^{1,3}. Se recomienda asimismo la aplicación de la vacuna contra el neumococo y el virus de la gripe estacional¹. Se debe valorar la realización de serología frente al VIH³ (tabla 2).

Tabla 1

Principales interacciones del metotrexato

| | |
|---------------|----------------|
| Amoxicilina | Indometacina |
| Trimetoprima | Nabumetona |
| Triamtereno | Doxiciclina |
| Omeprazol | Penicilina G |
| Tamoxifeno | Flurbiprofeno |
| Ketoprofeno | AAS |
| Clotrimoxazol | Tazobactam |
| Piroxicam | Sulfametoxazol |
| Diflunisal | Mercaptopurina |
| Ketorolaco | Etodolaco |
| Diclofenaco | Aciclovir |
| Piperacilina | Fenilbutazona |
| Naproxeno | Citarabina |
| | Kanamicina |

Modificado de <http://www.drugs.com/methotrexate.html>.

Tabla 2

Pruebas que se deben realizar previo al tratamiento

| |
|--|
| Hemograma |
| Transaminasas |
| PCR y VSG |
| Creatinina plasmática |
| Serología de la hepatitis B y C |
| Albúmina plasmática |
| Radiografía simple de manos, pies, tórax |

El paciente y el médico deberán valorar el dolor y/o la actividad global de la enfermedad (escala visual de 0-10). El médico deberá realizar un recuento estándar de 28 articulaciones calculando un índice de actividad de la enfermedad como por ejemplo el DAS28. Si es positiva para actividad (DAS28 superior a 3), se indica el tratamiento.

¿Con qué dosis se inicia?

Existen múltiples formas de abordar el tratamiento y cada reumatólogo tiene su forma particular de inicio, especialmente en lo referente a la vía de administración y en el incremento de la dosis terapéutica. A continuación, hacemos referencia a las publicaciones sobre consensos de tratamiento y revisión sistemática de la literatura^{1-3,7}. Tradicionalmente, se ha recomendado iniciar con dosis de 7,5 a 10 mg semanales en un solo día durante 4 semanas asociado a ácido fólico en dosis de 5-10 mg el día después de la toma de MTX. Posteriormente, realizando un aumento progresivo de entre 2,5-5 mg cada 2-4 semanas hasta lograr una dosis de 25 mg entre los 3 y 6 primeros meses desde el inicio del tratamiento⁵, dado que las dosis elevadas de 25-30 mg semanales son más eficaces como fármaco modificador de la enfermedad que las de 10-15 mg³.

Las dosis de inicio condensadas GUIPCAR-SER suelen variar de 7,5-15 mg semanales vía oral (4 a 6 comprimidos de 2,5 mg)¹. A partir de los 15 mg de dosificación se recomienda pasar a vía parenteral para optimizar la biodisponibilidad (33% oral vs. 77% parenteral)¹.

No obstante, en una revisión sistemática de la literatura sobre el uso del MTX³ se recomienda iniciar tratamiento con 10-15 mg oral, escalando 5 mg cada 2 semanas hasta 20-30 mg, según la respuesta clínica y la tolerancia del mismo. La administración parenteral del fármaco debe considerarse en el caso de mala respuesta o intolerancia.

Además, se debe monitorizar la respuesta-eficacia del fármaco incluyendo un recuento de articulaciones afectadas⁸, utilizando por ejemplo el DAS28 que ha sido validado y revisado para este fin en los últimos años⁹.

¿Qué reacciones adversas y efectos secundarios debemos prever?

La evidencia de los factores de riesgo de toxicidad severa por MTX sugiere que un aclaramiento de creatinina de menos de 79 ml/min, incrementa el riesgo de toxicidad pulmonar severa y que la hipoalbuminemia en estos pacientes se relaciona con toxicidad hepática y pulmonar^{10,11}. La anomalía en la radiografía simple de tórax, más que las pruebas de función respiratorias, es predictora de riesgo de aumento de neumonitis por MTX^{12,13}. Los subgrupos de pacientes con riesgo adicional de desarrollar insuficiencia hepática secundaria al fármaco son obesos, diabéticos y pacientes con hepatitis viral o alcohólica^{14,15}. Sumando esta evidencia observacional a la opinión de expertos sobre las contraindicaciones del fármaco en ensayos clínicos aleatorizados en los últimos 15 años, se desaconseja administrar MTX en presencia de enfermedad renal significativa, hepatopatía, leucopenia de menos de 3.000/mm³, trombocitopenia de menos de 100.000/mm³, edad de más de 70 años, neoplasia maligna, embarazo o problemas

Tabla 3
Precauciones y contraindicaciones

| |
|--|
| Se deberá valorar clínicamente: |
| Enfermedad renal significativa |
| Hepatopatía |
| Leuco, neutro o plaquetopenia |
| Embarazo o problemas de fertilidad |
| Enfermedad pulmonar |
| Historia de drogadicción |
| Infecciones sistémicas agudas o crónicas |

de fertilidad, historia de drogadicción/etilismo crónico, enfermedad pulmonar e infecciones sistémicas agudas o crónicas (tabla 3).

La toxicidad del MTX por vía oral es dependiente de la dosis; así las dosis iniciales de 20 mg han demostrado mayor eficacia pero mayor incidencia de tolerancia. Dosis iniciales de 12.5-20 mg semanales por vía oral comparados con dosis bajas de 5-10 mg han demostrado mayor eficacia sin aumento de toxicidad¹⁶. En cuanto a la vía de administración, la vía parenteral ha demostrado ser más eficaz en estudios retrospectivos y con menos reacciones adversas gastrointestinales probablemente por la mayor biodisponibilidad^{17,18}.

¿Cómo y por qué se usa el ácido fólico en estos pacientes?

Se recomienda la prescripción de al menos 5 mg de ácido fólico por semana. El suplemento de ácido fólico reduce significativamente la toxicidad hepática y gastrointestinal, sin afectar la eficacia clínica¹⁹. De igual manera, dosis mayores de 5 mg semanales de ácido fólico se asocian a mayor cantidad de articulaciones tumefactas y, por lo tanto, la eficacia disminuida del fármaco de controlar la enfermedad^{20,21}.

¿Qué controles deben realizarse en el seguimiento evolutivo de seguridad?

Al iniciar el MTX e incrementar su dosificación, deben realizarse controles de ALT y AST, creatinina y hemograma cada mes o mes y medio hasta alcanzar la dosis de mantenimiento y posteriormente cada 1-3 meses, dado que niveles altos de AST se han relacionado con mayor incidencia de hepatotoxicidad en AR. Deben valorarse factores de riesgo de toxicidad y reacciones adversas en cada visita³. El aclaramiento de creatinina debe monitorizarse, dado que las alteraciones de la función renal se relacionan con mayor toxicidad pulmonar. El hemograma debe solicitarse para monitorizar la posibilidad de alteraciones hematológicas (tabla 4).

¿En qué casos debe suspenderse por toxicidad/reacciones adversas?

Se debe suspender cuando la AST sobrepasa en más de tres veces el límite superior de normalidad. Sin embargo, puede reintroducirse en una dosis más baja una vez que se normalice; si la AST/ALT se encuentra más de tres veces sobre el límite normal, debe ajustarse la dosis. Si tras suspender el MTX se mantiene el AST/ALT a más de tres veces el límite superior de la normalidad, se deberán realizar pruebas diagnósticas³ que la justifique.

La evidencia sugiere que las alteraciones analíticas de la ALT son frecuentes pero transitorias; además, hallazgos múltiples de

Tabla 4
Controles de seguridad y monitorización

| ALT/AST | Aclaramiento de creatinina | Hemograma |
|-----------------|----------------------------|----------------------------|
| Hepatotoxicidad | Toxicidad pulmonar | Alteraciones hematológicas |

ALT significativas son más indicativos de posibilidad de biopsias hepáticas anormales que una sola elevación. Las cirrosis/fibrosis hepáticas secundarias a MTX son raras. Los expertos recomiendan descartar otras causas de elevación de ALT, como AINE, obesidad e ingesta crónica de alcohol antes de realización de una biopsia hepática, si persiste la elevación enzimática después de la suspensión del fármaco³.

¿Es seguro a largo plazo el tratamiento de la artritis reumatoide con metotrexato?

Basado en su aceptable perfil de seguridad, el MTX es adecuado para su utilización a largo plazo. Los pacientes con AR tienen una mayor mortalidad respecto a la población en general²². Sin embargo, pacientes con AR tratados con MTX tuvieron una menor incidencia de mortalidad que los pacientes con AR sin MTX y menos mortalidad cardiovascular en un amplio estudio prospectivo de 6 años de seguimiento²³. Además, en dos estudios caso-control, el MTX no demostró ser un factor de riesgo e incluso fue un factor protector de enfermedad cardiovascular. A largo plazo, el MTX no se relacionó con mayor tasa de infecciones graves, incluido el herpes zóster.

A pesar de que los pacientes con AR tienen mayor riesgo de presentar linfoma comparados con la población en general, la evidencia de riesgo de MTX independiente de la AR no es concluyente porque los estudios no abordaron la AR como la población de referencia y el riesgo no fue ajustado por la severidad de la enfermedad. Cinco casos publicados sugieren que el MTX puede estar asociado a enfermedad linfoproliferativa relacionada a virus Epstein-Barr y se reportó la regresión de la enfermedad después de la retirada del fármaco²⁴.

¿En pacientes sin tratamiento previo con fármacos modificadores de la enfermedad debemos usarlo en monoterapia o combinado?

El balance efectividad/toxicidad favorece al MTX solo sobre la combinación de MTX sobre otro fármaco modificador de la enfermedad. El MTX debe de considerarse el fármaco «ancla» ante la falta de eficacia de MTX en monoterapia. En un metaanálisis de 20 ensayos clínicos aleatorizados con pacientes estratificados respecto al uso previo de fármacos modificadores de la enfermedad y con una mala respuesta a monoterapia, el MTX en monoterapia tuvo mayor eficacia en pacientes *naïve* que los que presentaban respuesta insuficiente. Dicho esto, este balance de toxicidad/efectividad a favor de la monoterapia no le resta poder al hecho de la mayor eficacia general de la terapia de combinación de MTX con otro fármaco modificador de la enfermedad.

¿Debe suspenderse antes de una cirugía mayor?

Solo contamos con datos del uso de MTX en el perioperatorio de cirugía ortopédica. En el que no se encontró mayor incidencia de infecciones que los grupos control. En cambio, no hay estudios que evalúen el efecto del MTX durante este periodo³.

¿Debe suspenderse el metotrexato antes de concebir?

El MTX debe suspenderse al menos 3 meses antes de la concepción en varones y mujeres en un embarazo programado. No debe usarse durante el embarazo ni durante la lactancia.

Seis estudios han evaluado el uso de MTX durante el embarazo/lactancia con 101 embarazos expuestos y antes de concebir. Hubo 18 casos de abortos sin nombrar causa subyacente y 5 malformaciones congénitas. En cambio, no hay estudios que hayan

evaluado el uso de MTX en varones en cuanto a la tasa de abortos/defectos congénitos, fertilidad masculina y femenina o en recién nacidos durante la lactancia. Sin embargo, la opinión experta recomienda suspender el fármaco al menos 3 meses antes de un embarazo planificado y no usarlo durante el embarazo y la lactancia.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, podemos concluir que el MTX es un fármaco efectivo que ayuda a controlar la AR. Deben realizarse un control analítico y clínico durante su uso para minimizar el riesgo de una complicación grave.

Bibliografía

1. Tornero Molina J, Sanmartí Sala R, Rodríguez Valverde V, Martín Mola E, Marengo de la Fuente JL, Gonzalez Alvaro I. Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 2010;6:23-36.
2. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:964-75.
3. Visser K, Katchamart W, Loza E, Martinez-Lopez JA, Salliot C, Trudeau J, et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1086-9.
4. Rajagopalan PTR, Zhang Z, McCourt L, Dwyer M, Benkovic SJ, Hammes GG. Interaction of dihydrofolate reductase with methotrexate: Ensemble and single-molecule kinetics. *PNAS.* 2002;99:13481-6.
5. Disponible en: <http://www.drugs.com/methotrexate.html>.
6. Aletaha D, Neogi T, Siman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham III CO, et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62:2569-81.
7. Visser K, Van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1094-9.
8. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;364:263-9.
9. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JWJ, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:631-7.
10. Alarcon GS, Kremer JM, Macaluso M, Weinblatt ME, Cannon GW, Palmer WR, et al. Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis. A multicenter, case-control study. *Methotrexate-Lung Study Group. Ann Intern Med.* 1997;127:356-64.
11. Golden MR, Katz RS, Balk RA, Golden HE. The relationship of preexisting lung disease to the development of methotrexate pneumonitis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1995;22:1043-7.
12. Beyeler C, Jordi B, Gerber NJ, Im Hof V. Pulmonary function in rheumatoid arthritis treated with low-dose methotrexate: a longitudinal study. *Br J Rheumatol.* 1996;35:446-52.
13. Shergy WJ, Polisson RP, Caldwell DS, Rice JR, Pisetsky DS, Allen NB. Methotrexate-associated hepatotoxicity: retrospective analysis of 210 patients with rheumatoid arthritis. *Am J Med.* 1988;85:771-4.
14. Phillips CA, Cera PJ, Mangan TF, Newman ED. Clinical liver disease in patients with rheumatoid arthritis taking methotrexate. *J Rheumatol.* 1992;19:229-33.
15. Schnabel A, Reinhold-Keller E, Willmann V, Gross WL. Tolerability of methotrexate starting with 15 or 25 mg/week for rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 1994;14:33-8.
16. Jundt JW, Browne BA, Fiocco GP, Steele AD, Mock D. A comparison of low dose methotrexate bioavailability: oral solution, oral tablet, subcutaneous and intramuscular dosing. *J Rheumatol.* 1993;20:1845-9.
17. Hoekstra M, Haagsma C, Neef C, Proost J, Knuif A, Van de Laar M. Bioavailability of higher dose methotrexate comparing oral and subcutaneous administration in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2004;31:645-8.
18. Katchamart W, Ortiz Z, Shea B, Tugwell P, Bombardier C. Folic acid and folic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis (an update systematic review and metaanalysis). *Arthritis Rheum.* 2008;58Suppl:S473.
19. Hanrahan PS, Russell AS. Concurrent use of folic acid and methotrexate in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1988;15:1078-80.
20. Joyce DA, Will RK, Hoffman DM, Laing B, Blackburn SJ. Exacerbation of rheumatoid arthritis in patients treated with methotrexate after administration of folic acid. *Ann Rheum Dis.* 1991;50:913-4.
21. Alarcon GS, Tracy IC, Strand GM, Singh K, Macaluso M. Survival and drug discontinuation analyses in a large cohort of methotrexate treated rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis.* 1995;54:708-12.
22. Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet.* 2002;359:1173-7.
23. Hoshida Y, Xu JX, Fujita S, Nakamichi I, Ikeda JI, Tomita Y, et al. Lymphoproliferative disorders in rheumatoid arthritis: clinicopathological analysis of 76 cases in relation to methotrexate medication. *J Rheumatol.* 2007;34:322-31.
24. Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, Bombardier C. The efficacy and toxicity of methotrexate (MTX) monotherapy vs MTX combination therapy with non-biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1012-105.