

Seminarios de la Fundación Española de Reumatología

www.elsevier.es/semreuma



Revisión

Óptima utilización del metotrexato

Rafaela Ortega Castro*, Alejandro Escudero Contreras, Jerusalén Calvo Gutiérrez, María del Carmen Castro Villegas y Eduardo Collantes Estévez

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Reina Sofía, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba, Córdoba, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 10 de enero de 2013

Aceptado el 11 de enero de 2013

Palabras clave:

Metotrexato

Dosis

Vía de administración

R E S U M E N

El metotrexato es considerado hoy en día como el fármaco antirreumático modificador de la enfermedad de primera elección en el tratamiento de la artritis reumatoide, en razón a su efectividad en el retraso del daño anatómico, bajo coste, seguridad y largo segmento terapéutico. Para su óptima utilización debemos tener en cuenta sus propiedades farmacológicas, la dosis empleada, la vía de administración y la administración conjunta con folatos, entre otros conceptos que veremos con más detalle a continuación.

© 2013 SER. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

The optimum use of methotrexate

A B S T R A C T

Methotrexate is considered today as the modifying antirheumatic drugs of first choice in the treatment of rheumatoid arthritis, due to its effectiveness in delaying the anatomical damage, low cost, safety and long therapeutic segment. For optimal use we must consider its pharmacological properties, the dosage, route of administration and the administration with folate, among other items, we will see in more detail below.

© 2013 SER. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Historia del metotrexato y propiedades farmacológicas

El metotrexato (MTX) es un análogo estructural del ácido fólico que actúa inhibiendo competitivamente la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR), la cual participa en la formación del ácido fólico que es necesario para la formación del nucleósido timidina, requerido para la síntesis de ADN, ARN, timidilatos y proteínas¹. Teniendo en cuenta esto, cabe esperar que se localice fundamentalmente en los órganos con altos niveles de DHFR (pulmón, hígado, riñón y tubo digestivo) y con alto recambio celular (piel, células germinales y tumorales), de lo que derivan sus indicaciones y sus principales efectos secundarios.

El MTX actúa inhibiendo parcialmente el sistema inmunitario y, aunque no se conoce bien su mecanismo, reduce la inflamación articular autoinmunitaria a largo plazo².

Es un fármaco que se ha empleado en el tratamiento del cáncer, de las enfermedades reumáticas y en la inducción de aborto terapéutico.

Su origen tiene lugar en el año 1948, cuando el doctor Sidney Farber lo emplea en el Hospital Infantil de Boston por primera vez en un grupo de niños con leucemia, demostrando su eficacia en esta enfermedad y suponiendo una revolución en el campo de la oncología³. Aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para su uso en la artritis reumatoide (AR) del adulto en el año 1988 y usado durante más de 25 años en el tratamiento de esta enfermedad, es considerado hoy en día el fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FAME) de primera elección en el tratamiento de la AR, y de gran utilidad en el control de otras enfermedades reumáticas⁴.

El metabolismo del MTX es intracelular: una vez dentro de la célula es transformado en poliglutamatos por la enzima poliglutamasa sintetasa (metabolitos de larga duración, responsables de su actividad antifolato).

La absorción oral del MTX es dependiente de la dosis y varía significativamente acorde al tránsito intestinal. La biodisponibilidad media oral es del 33% y la parenteral, del 77%. Una vez en suero, circula unido a proteínas en un porcentaje elevado, hasta del

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: orcam84@hotmail.com, ecollantes@ser.es (R. Ortega Castro).

50-70%, y su excreción se produce fundamentalmente por vía renal (90%)⁵.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción del MTX varía según la dosis. A dosis bajas, que son las empleadas en los reumatismos inflamatorios, ejerce una acción dual, inmunosupresora y antiinflamatoria, ya que inhibe la proliferación e induce la «apoptosis» de los linfocitos T activados. Este efecto se basa, por un lado, en el efecto competitivo con los folatos, que son esenciales en la síntesis de novo del ADN y en la replicación celular. En segundo lugar, aumenta los niveles intracelulares de adenosina e inhibe la conversión de homocisteína a metionina, con la consiguiente reducción de síntesis de poliamidas que intervienen en la patogenia de muchos reumatismos inflamatorios¹.

En qué casos debe suspenderse o está contraindicado su uso

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 de fertilidad, historia de drogadicción o etilismo crónico, enfermedad pulmonar e infecciones sistémicas agudas o crónicas⁶. 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 embarazo⁷⁻¹², poniendo de manifiesto su potencial abortivo y malformativo. 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.

Monitorización antes de comenzar el tratamiento

Se debe realizar un cribado incluyendo la valoración de posibles factores de riesgo de toxicidad (como la ingesta de alcohol), hemograma, proteína C reactiva (PCR) y velocidad de sedimentación globular (VSG), creatinina plasmática, transaminasas, albúmina, anticuerpos contra la hepatitis B y C, factor reumatoide, anticuerpos anticitrulina, perfil lipídico, prueba de embarazo y radiografía simple de tórax, manos y pies^{13,14}. Se recomienda asimismo la aplicación de la vacuna contra el neumococo y el virus de la gripe estacional¹³, pues aunque no está contraindicada su administración durante el tratamiento, la respuesta obtenida (inmunicidad) es menor. (Sí estaría contraindicada la administración de virus vivos.) Se debe valorar la realización de serología frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y la realización del estatus tuberculoso¹⁴. La biopsia hepática pretratamiento hoy en día solo se reserva para aquellos casos en los que exista una bioquímica hepática alterada (transaminasas de 2-3 veces el límite superior, no atribuible a otras causas), historia de alcoholismo o hepatopatía previa (Kremer, 1992-1994)¹⁵⁻¹⁷. Es importante valorar la actividad inicial de la enfermedad para establecer la efectividad del tratamiento. En la práctica diaria habitual se suele realizar el DAS28 (que incluye el número de articulaciones dolorosas e inflamadas, la VSG y la evaluación global del paciente)¹⁸.

Cuándo iniciar el tratamiento y dosis empleada

El tratamiento con FAME ha de ser precoz e intenso en el control de la actividad inflamatoria, antes del desarrollo de las temidas

erosiones, dentro de la denominada «ventana de oportunidad terapéutica»¹⁹, con un control estrecho del curso clínico (*tight control*) que permita un tratamiento dinámico para conseguir nuestro objetivo, que debería ser la remisión clínica o, alternativamente, un estado de bajo nivel de actividad. En cada revisión clínica se debería medir y documentar la actividad de la enfermedad, y si el paciente no ha alcanzado la meta deseada, deberían hacerse los ajustes terapéuticos para lograrla (*treat to target*).

En condiciones de ensayo clínico controlado se ha demostrado que supervisar estrechamente la actividad de la enfermedad y la modificación dinámica del tratamiento hasta alcanzar la remisión reduce el daño estructural (Estudio TICORA)²⁰. Aunque no fue diseñado con este objetivo, el estudio Best también lo pone de manifiesto²¹.

Además, se ha demostrado que el inicio con dosis de 12,5 a 20 mg semanales, frente a dosis bajas de 5-10 mg, tiene más eficacia sin aumentar toxicidad²² (a más de 20 mg, como la toxicidad de MTX por vía oral es dependiente de la dosis, hay más eficacia, pero también hay mayor toxicidad).

Clásicamente se ha recomendado comenzar con 7,5-10 mg a la semana y, en caso de no respuesta clínica, incrementar la dosis a razón de 2,5-5 mg cada 4-6 semanas.

Hoy día, basándose en el *tight control*, se debe comenzar con dosis más altas (10-15 mg a la semana)¹⁴ y realizar una escalada rápida, aumentando 5 mg cada 2-4 semanas hasta la dosis máxima o el control de los síntomas. De esta forma se consigue un mejor control de los síntomas sin aumentar los efectos adversos.

Vía de administración

La vía parenteral ha demostrado ser más eficaz y con menos reacciones adversas gastrointestinales, probablemente por su mayor biodisponibilidad²³. Los poliglutamatos de MTX de cadena larga son inhibidores más potentes (que los de cadena corta) de la síntesis de purinas, y la administración subcutánea se relaciona con más concentración, y por tanto con mayor eficacia y menos actividad de la enfermedad²⁴ (fig. 1).

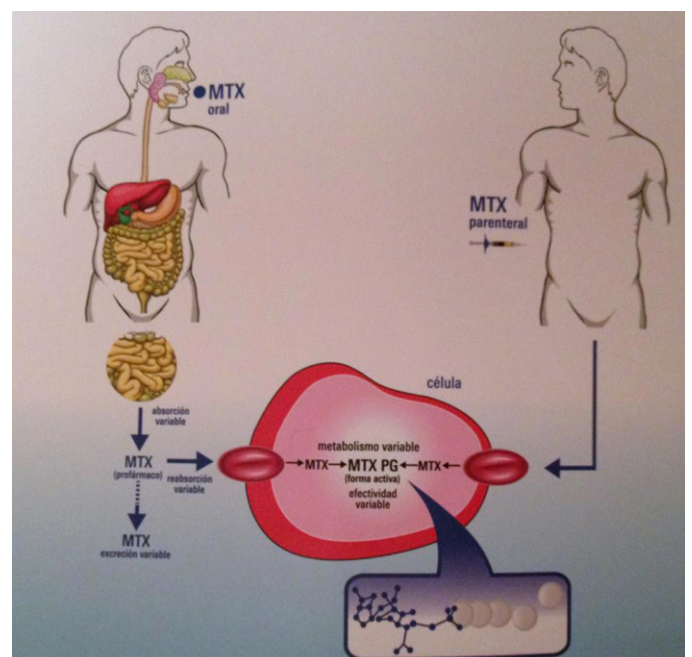


Figura 1. Vía de administración del metotrexato (MTX).

Administración conjunta con folatos

Teniendo en cuenta que el principal mecanismo de toxicidad del MTX es la depleción de ácido fólico, basado en su mecanismo de acción como antifolato, uno de los pilares básicos para un correcto uso del MTX va a ser la administración conjunta con folatos.

Ortiz et al.²⁵ demostraron en un metaanálisis que la suplementación con folatos se acompaña de una reducción de los efectos colaterales sobre las mucosas y el tubo digestivo sin disminuir su eficacia, cuando se usa en dosis de 5-10 mg 24-48 h después de la toma de MTX^{14,26}.

Efectos adversos

La mayoría de los efectos adversos observados con MTX a las dosis comúnmente utilizadas en las enfermedades reumáticas, como manifestaciones gastrointestinales, mucocutáneas o neurológicas, no tienen carácter grave y suelen ocurrir en los primeros 6 meses de tratamiento (O'Dell, 1997)²⁷. Los efectos adversos más relevantes consisten en toxicidad pulmonar, hepática y hematológica. Algunos de estos (estomatitis, náuseas, mielosupresión) son dependientes de la dosis y pueden prevenirse mediante el tratamiento con folatos. El volumen corpuscular medio (VCM) puede ser predictor de toxicidad medular, por depleción de ácido fólico. El tratamiento de la pancitopenia requiere suspender el fármaco de inmediato y tratamiento intravenoso de rescate con ácido fólico (que es el neutralizador natural). Sin embargo, los folatos no previenen la toxicidad pulmonar y hepática (Goodman, 1994)²⁸. La toxicidad hepática está relacionada con la acumulación intracelular de MTX en forma de poliglutamatos y con la disminución de folato en el tejido hepático. Aunque no se ha establecido una relación con la depleción de folatos, el suplemento de estos reduce la incidencia de elevación de transaminasas (Van Ede, 2001)²⁹. Es relativamente frecuente observar un aumento reversible de las enzimas hepáticas (Songsiridej, 1990)³⁰, pero la progresión a fibrosis y cirrosis es muy rara: solo acontece en uno de cada 1.000 pacientes (West, 1997)³¹. Por otro lado, la toxicidad pulmonar es poco frecuente y no depende de la dosis. La complicación no infecciosa más común es la neumonitis intersticial aguda, cuya mortalidad se estima en torno al 20% (Imokawa, 2000; Kinder, 2005)^{32,33}. La mayoría de los casos se producen en los 2 primeros años de tratamiento. Los pacientes con enfermedad pulmonar previa tienen mayor riesgo de neumonitis (Imokawa, 2000; Alarcón, 1997; Golden, 1995)^{32,34,35}. El tratamiento consiste en la retirada del MTX, la administración de corticoides y el manejo de la insuficiencia respiratoria. Dada la larga vida media del fármaco, puede considerarse el uso concomitante de ácido fólico (Saravanan, 2004; Saravanan, 2006)^{36,37}. Se ha informado de casos de aparición de linfoma de tipo no Hodgkin que desaparece al retirar el fármaco.

Monitorización durante el tratamiento

Es necesario realizar un control analítico periódico que incluya hemograma, perfil hepático, renal y proteínas. Al iniciar MTX e incrementar la dosificación, debe realizarse una vigilancia más estrecha, de forma mensual o cada mes y medio. Una vez alcanzada la dosis de mantenimiento, cada 1-3 meses³⁸. Así mismo, hay que realizar una radiografía de tórax periódica y, si se sospecha toxicidad pulmonar, hay que suspender el tratamiento y realizar pruebas más específicas.

Metotrexato en combinación

El balance efectividad-toxicidad de MTX en monoterapia sobre la terapia combinada favorece su uso solo. En caso de respuesta

insatisfactoria a MTX, alcanzadas las dosis máximas y asegurada la buena biodisponibilidad, debe considerarse el fármaco ancla para la terapia combinada¹⁴. Aunque el desarrollo de agentes biológicos ha revolucionado el tratamiento de la AR, no ha suplantado el papel de los FAME convencionales. El tocilizumab es el único agente biológico que ha demostrado superioridad frente al MTX en monoterapia (The Ambition Study, Ann Rheum Dis 2009)³⁹.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- 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.
- Weinblatt ME, Coblyn JS, Fox DA, Fraser PA, Holdsworth DE, Glass DN, et al. Efficacy of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 1985;312:818-22.
- Meyer LM, Miller FR, Rowen MJ, Bock G, Rutzky J. Treatment of acute leukemia with amethopterin (4-amino, 10-methyl pteroyl glutamic acid). *Acta Haematol*. 1950;4:157-67.
- González-Álvarez I, Carmona L, Balsa A, Sanmartí R, Belmonte MA, Tena X, EMECAR Study Group. Patterns of disease modifying antirheumatic drug use in a Spanish cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2003;30:697-704.
- Disponible en: <http://www.drugs.com/methotrexate.html>
- Hernandez-Baldizon S. ¿Cómo hacer buen uso del metotrexato en artritis reumatoide? *Reumatol Clin*. 2012;8:42-5.
- Ostensen M, von Eisebeck M, Villiger PM. Therapy with immunosuppressive drugs and biological agents and use of contraception in patients with rheumatic disease. *J Rheumatol*. 2007;34:1266-9.
- Ostensen M, Hartmann H, Salvesen K. Low dose weekly methotrexate in early pregnancy. A case series and review of the literature. *J Rheumatol*. 2000;27:1872-5.
- Lewden B, Vial T, Elefant E, Nelva A, Carlier P, Descotes J. Low dose methotrexate in the first trimester of pregnancy: results of a French collaborative study. *J Rheumatol*. 2004;31:2360-5.
- Kozłowski RD, Steinbrunner JV, MacKenzie AH, Clough JD, Wilke WS, Segal AM. Outcome of first-trimester exposure to low-dose methotrexate in eight patients with rheumatic disease. *Am J Med*. 1990;88:589-92.
- Donnenfeld AE, Pastuszak A, Noah JS, Schick B, Rose NC, Koren G. Methotrexate exposure prior to and during pregnancy. *Teratology*. 1994;49:79-81.
- Chakravarty EF, Sanchez-Yamamoto D, Bush TM. The use of disease modifying antirheumatic drugs in women with rheumatoid arthritis of childbearing age: a survey of practice patterns and pregnancy outcomes. *J Rheumatol*. 2003;30:241-6.
- 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.
- Visser K, Katchamart W, Loza E, Martínez-López 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 3 E Initiative. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1086-9.
- Kremer JM. Liver biopsies in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: where are we going? *J Rheumatol*. 1992;19:189-91.
- Walker AM, Funch D, Dreyer NA, Tolman KG, Kremer JM, Alarcón GS, et al. Determinants of serious liver disease among patients receiving low-dose methotrexate for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1993;36:329-35.
- Kremer JM, Alarcón GS, Lightfoot Jr RW, Willkens RF, Furst DE, Williams HJ, et al. Methotrexate for rheumatoid arthritis. Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. *American College of Rheumatology. Arthritis Rheum*. 1994;37:316-28.
- Grupo GUIPCAR. Guía de práctica clínica para el manejo de la artritis reumatoide en España. Madrid: Sociedad Española de Reumatología; 2001.
- Welsing PM, van Gestel AM, Swinkels HL, Kiemeneij LA, van Riel PL. The relationship between disease activity, joint destruction, and functional capacity over the course of rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum*. 2001;44:2009-17.
- 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.
- Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, Van Zeben D, Kerssens PJS, Hazes JMW, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study). *Arthritis Rheum*. 2005;52:3381-90.
- Jundt JW, Browne BA, Fiocco GP, Steele D, Mock D. A comparison of low dose methotrexate bioavailability: oral solution, oral tablet, subcutaneous and intramuscular dosing. *J Rheumatol*. 1993;20:1845-9.

23. Hoekstra M, Haagsma C, Neef C, Proost J, Knuif A, van de Laar M. Bioavailability of higher dose MTX comparing oral and subcutaneous administration in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2004;31:645–8.
24. Dervieux T, Zablocki R, Kremer J. Red blood cell MTX polyglutamates emerge as a function of dosage intensity and route of administration during pulse MTX therapy in RA. *Rheumatology.* 2010;49:2337–45.
25. Ortiz Z, Shea B, Suarez-Almazor ME, Moher D, Wells GA, Tugwell P. The efficacy of folic and folinic acid in reducing MTX toxicity. *J Rheumatol.* 1998;25:36–43.
26. Morgan SL, Baggott JE, Vaughn WH, Young PK, Austin JV, Krumdieck CL, et al. Effect of folic acid supplementation on the toxicity of low dose MTX in patients with RA. *Arthritis.* 1990;33:9–18.
27. O'Dell JR. Methotrexate use in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1997;23:779–96.
28. Goodman TA, Polisson RP. Methotrexate: adverse reactions and major toxicities. *Rheum Dis Clin North Am.* 1994;20:513–28.
29. Van Ede AE, Laan RF, Rood MJ, Huizinga TW, van de Laar MA, van Denderen CJ, et al. Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1515–24.
30. Songsiridej N, Furst DE. Methotrexate—the rapidly acting drug. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1990;4:575–93.
31. West SG. Methotrexate hepatotoxicity. *Rheum Dis Clin North Am.* 1997;23:883–915.
32. Imokawa S, Colby TV, Leslie KO, Hemers RA. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. *Eur Respir J.* 2000;15:373–81.
33. Kinder AJ, Hassell AB, Brand J, Brownfield A, Grove M, Shadforth MF. The treatment of inflammatory arthritis with methotrexate in clinical practice: treatment duration and incidence of adverse drug reactions. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44:61–6.
34. Alarcón 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.
35. 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.
36. Saravanan V, Kelly CA. Reducing the risk of methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43:143–7.
37. Saravanan V, Kelly CA. Drug-related pulmonary problems in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:787–9.
38. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1996;39:723–31.
39. Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:88–96.