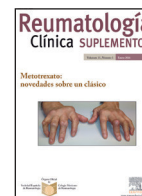




Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Metotrexato: novedades sobre un clásico

Metotrexato en artritis reumatoide

Jaime Calvo Alén

Sección de Reumatología, Hospital Universitario Sierrallana, Torrelavega, Cantabria, España

RESUMEN

Palabras clave:
Artritis reumatoide
Metotrexato
Eficacia
Seguridad

El metotrexato, utilizado a dosis bajas semanales, es actualmente el tratamiento de referencia en la artritis reumatoide. No se conoce con exactitud el mecanismo de acción en esta enfermedad, pero se han descrito diversas acciones antiproliferativas, antiinflamatorias e inmunorreguladoras que pueden contribuir a su efecto terapéutico. Diversos ensayos clínicos demostraron en la década de los ochenta del siglo pasado su eficacia clínica, así como su efecto enlentecedor del daño anatómico. En los últimos años se ha visto además que llegar a dosis más altas de las inicialmente utilizadas, entre 25 y 30 mg/semanales, puede maximizar sus efectos. En pacientes resistentes, el metotrexato también puede ser útil en terapia combinada con otros fármacos modificadores de la enfermedad, sintéticos o biológicos. Habitualmente, el metotrexato es bien tolerado, pero puede tener efectos adversos a diversos niveles (hematológico, digestivo, hepático, neurológico o pulmonar), alguno de los cuales pueden ser graves, por lo que requiere una cuidadosa monitorización clínica y analítica.

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

Methotrexate in rheumatoid arthritis

ABSTRACT

Keywords:
Rheumatoid arthritis
Methotrexate
Efficacy
Safety

Methotrexate, which is used at low weekly doses, is currently the treatment of choice in rheumatoid arthritis. Its mechanism of action in this disease is not well known, but several anti-proliferative, anti-inflammatory and immunoregulatory actions have been described that could contribute to its therapeutic effects. In the 1980s, various clinical trials demonstrated its clinical efficacy, as well as its effectiveness in slowing joint damage. In the last few years, it has been found that doses higher than those initially used, between 25 and 30 mg/week, can maximize its effects. In refractory patients, methotrexate can also be useful in combination therapy with other disease-modifying drugs, whether synthetic or biological. Methotrexate is usually well tolerated, but can have adverse effects in distinct systems (haematological, gastrointestinal, hepatic, neurological or pulmonary), which can be serious. Consequently, clinical and analytical monitoring is required.

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

Introducción

La artritis reumatoide (AR) constituye, sin duda, una de las indicaciones básicas del uso del metotrexato (MTX) en reumatología. De hecho la introducción de este fármaco ha sido junto al descubrimiento de los corticoides, y, posteriormente, la llegada de las terapias biológicas, uno de los tres grandes hitos terapéuticos acaecidos en esta enfermedad. El MTX se ha convertido en el tratamiento de referencia en la AR y constituye el patrón oro de comparación en la mayor parte de los ensayos clínicos que se realizan en esta enfermedad.

La aminopterina fue el primer antifolato sintetizado con fines terapéuticos en 1947. La indicación inicial de este agente era para el campo oncológico, pero Gruber describió la mejoría de varios enfermos con AR tratados con este agente¹. Un año más tarde de la síntesis de la aminopterina se sintetiza el MTX (ametopterina), un antifolato menos tóxico y más fácil de utilizar que la aminopterina. Sin embargo, en estas mismas fechas, el nacimiento de los antifolatos coincide con el descubrimiento de los glucocorticoides. Lo espectacular y la rapidez del resultado terapéutico de los glucocorticoides a corto plazo, junto al recelo que despertaba el MTX por su posible toxicidad dentro de la comunidad reumatológica, hizo que se perdiera interés por este agente en un primer momento en este ámbito. De hecho fue en el campo de la dermatología donde se retomó el uso terapéutico

Correo electrónico: jaime.calvo@scsalud.es

del MTX dentro de la patología no oncológica, utilizándolo a dosis bajas en indicaciones como la psoriasis o las dermatopatías ampollas. Finalmente ha sido a partir de la década de los ochenta del pasado siglo cuando se realizan los primeros ensayos clínicos del MTX en AR implantándose progresivamente como terapia angular en esta patología y, posteriormente, extendiéndose su uso a otros tipos de artropatías inflamatorias y patologías autoinmunes sistémicas dentro del ámbito reumatológico.

Mecanismo de acción

A pesar de la amplia utilización del MTX en enfermedades reumatológicas, el mecanismo de acción fundamental por el que actúa en estas patologías, y especialmente en la AR, es actualmente desconocido. Inicialmente, el MTX se utilizó como quimioterápico, dado su efecto antiproliferativo al interferir con la síntesis de los ácidos nucleicos, como se describirá más adelante. De hecho, en la actualidad se sigue utilizando, a dosis mucho más altas de las utilizadas en reumatología, con estos fines fundamentalmente dentro del campo oncohematológico. Inicialmente se pensó que su eficacia en la enfermedad reumatoide también podría deberse a esta capacidad antiproliferativa que interferiría con las células inmunológicamente comprometidas en la patogenia de la enfermedad. Sin embargo, las grandes diferencias posológicas, tanto en lo que se refiere a la dosis administrada como al período de administración, cuando se utiliza el fármaco en reumatología y cuando se hace para enfermedades oncológicas, hace difícil pensar que los efectos antiproliferativos sean los responsables de su eficacia en la AR y en el resto de enfermedades reumatológicas. De hecho se sabe que el fármaco, a las dosis que se utilizan en la AR, desaparece de la sangre a las pocas horas de su administración y no existe ninguna evidencia de que induzca cambios en las diversas subpoblaciones de las células inmunes potencialmente implicadas en el desarrollo de la AR. Por este motivo, en la actualidad se considera que el MTX en reumatología tiene un efecto de tipo más antiinflamatorio e inmunomodulador que inmunosupresor, que sí lo tiene cuando se utiliza con fines antineoplásicos. Han sido muy numerosos los estudios realizados y publicados intentando analizar el mecanismo de acción del MTX en la AR². Dichos estudios se han realizado tanto en modelos animales como en pacientes, tanto *in vitro* como *ex vivo*, y se han descrito múltiples efectos moleculares y elaborado diversas hipótesis sobre dicho mecanismo de acción aunque, como se ha dicho al inicio, todavía no exista una clarificación definitiva sobre este tema. Sería excesivamente prolijo hacer una descripción pormenorizada de todos estos trabajos, por lo que a continuación se resumen los principales hallazgos y teorías sobre el mecanismo de acción del MTX en el ámbito reumatológico.

A nivel celular se ha descrito inducción de apoptosis de células monocíticas inmaduras así como en linfocitos T de sangre periférica. Asimismo se han descrito efectos antiproliferativos no mediados por apoptosis en posible relación con su efecto inhibitorio sobre la síntesis de purinas y pirimidinas. Por último, existen datos contradictorios sobre sus efectos sobre las células plasmáticas y su capacidad de reducir la producción de factor reumatoide.

En lo referente a la producción de citocinas, como es sabido, tanto la IL1 como el TNF α son 2 mediadores centrales dentro de la patogenia de la AR. Se ha demostrado que el MTX es capaz de reducir la producción de ambas. Asimismo puede inducir la producción del antagonista del receptor de la IL1 (IL1Ra), que bloquea la acción de la IL1, así como del receptor soluble p75 del TNF α (sTNFRp75), que a su vez bloquea al TNF α antes de que se una al receptor celular de superficie. Adicionalmente se ha descrito disminución de la producción de diversas citocinas proinflamatorias como IL6 e IL8 y de la expresión de citocinas Th1, como IL2 e INF γ , Th17, específicamente la IL17, y aumento de la de citocinas antiinflamatorias Th2 como IL4 e IL10³.

Finalmente, otros trabajos han mostrado que el MTX puede también inducir una disminución en la producción de otros agentes proinflamatorios, no inmunológicos, producidos por la ciclooxigenasa y lipooxigenasa como las prostaglandinas y leucotrienos, así como de diversas enzimas proteolíticas como las colágenas o la enzima neutra metacoloagenolítica, que son, en gran medida, responsables finales del daño articular producido por la enfermedad. Estos efectos parece que son de carácter indirecto a través de la disminución de los valores de citocinas proinflamatorias como la IL1 o el TNF α , más que por un efecto directo del MTX sobre las vías de producción de estos mediadores inflamatorios.

Todos los efectos anteriormente señalados pueden ser los responsables, en mayor o menor medida, del efecto antiinflamatorio e inmunomodulador final del MTX en la AR. Sin embargo, los mecanismos moleculares íntimos por los cuales el MTX produce estos efectos a las dosis utilizadas en reumatología continúan sin estar totalmente aclarados. El MTX penetra en las células utilizando diversos sistemas. El más común es la utilización del transportador reducido de folatos. Este receptor tiene una mayor afinidad por el MTX que por los folatos naturales y está ampliamente distribuido en las células del organismo. Una segunda opción es la utilización de receptores específicos de folatos (FR), de los cuales existen 3 tipos: FR α , FR β y FR γ . El primero de ellos se expresa en ciertas células tumorales y el último es una forma secretada por algunas células de estirpe hematopoyética. Por su parte, el FR β se expresa específicamente en macrófagos activados⁴. De hecho se están investigando análogos de folatos que específicamente utilicen este último receptor para mejorar la especificidad celular del fármaco y, por tanto, mejorar su perfil de toxicidad. Finalmente, el MTX también puede utilizar un sistema de intercambio protónico para penetrar en las células, pero este mecanismo queda limitado a las células intestinales.

Una vez en el interior de la célula, el MTX sufre un proceso de glutamilación y es almacenado en la forma de poliglutamatos. Estos compuestos tienen una mayor potencia antifolato y una mayor supervivencia intracelular que la forma molecular natural, lo que puede explicar, en parte, el efecto a largo plazo del MTX. Estos compuestos como análogos de los folatos naturales son capaces de interferir en diversas vías metabólicas dependientes del folato, que conducen a la síntesis de purinas y pirimidinas, moléculas esenciales para la ulterior síntesis de ADN y ARN. En este sentido, una de las principales vías metabólicas inhibida por estos derivados poliglutamínicos del MTX es la dihidrofolato reductasa (DHFR), responsable de la reducción del ácido fólico a dihidro y tetrahidrofolato y uno de los primeros pasos de estas vías metabólicas. Los efectos antiproliferativos del MTX, por ejemplo, se han ligado a la inhibición de esta enzima pero, como se ha venido mencionando, parece que los efectos antiinflamatorios de este fármaco no pueden explicarse de forma total por este efecto, aunque sí podría estar implicado en algunos de los efectos no deseados como las citopenias o la estomatitis que se observan en algunos pacientes. De hecho, se ha observado cómo otro análogo de los folatos, el tri-MTX, que únicamente inhibe la DHFR, no tiene efecto terapéutico en la AR, lo cual señala que, sin descartar algún tipo de efecto complementario debido a su efecto sobre la DHFR, los efectos del MTX en la patología reumatológica y más específicamente en la AR se deban a su acción sobre enzimas más distales en las vías metabólicas dependientes del folato. En este sentido conviene destacar 2 acciones específicas que, por otro lado, no son mutuamente excluyentes. Por un lado, el MTX inhibe la metilación de la homocisteína a metionina impidiendo la formación de S-adenosil-metionina, que es esencial para la metilación del ADN, el ARN, los aminoácidos, las proteínas y los fosfolípidos, así como para la síntesis de poliamidas, las cuales parecen jugar un papel inmunorregulador en la patogénesis de la AR y otras enfermedades reumatológicas. Diversos trabajos *in vitro*, en los que se revertían los efectos celulares del MTX al utilizar compuestos que compensaban el efecto inhibitorio del fármaco sobre la transmetilación, así como la comprobación de la producción de efectos antiinflamatorios utilizan-

do otros agentes que específicamente inhibían la transmetilación, parecen confirmar la importancia de esta vía metabólica en el mecanismo de acción del MTX en la AR. Por otro lado, otra línea de investigación sobre este tema señala que otra diana enzimática, incluso de mayor relevancia, puede ser la aminoimidazol-carboxiamida-ribotide-transformilasa (AICAR-transformilasa), otra de las enzimas dependientes del folato dentro de las vías metabólicas de la síntesis de las purinas. Su inhibición por el MTX conduce al acúmulo de su sustrato, el aminoimidazol-carboxiamida-ribotide (AICAR), que a su vez es capaz de inhibir la adenosín-deaminasa y la AMP-deaminasa, enzimas necesarias para la degradación de adenosina y adenosina-5-monofosfato. El aumento de los valores de estos compuestos favorece su salida al exterior, donde la adenosina-5 monofosfato es convertida en adenosina que, junto a la también excretada por la célula, produce importantes efectos antiinflamatorios e inmunorreguladores a través de su unión a sus receptores A2 presentes en diversas poblaciones celulares y que producen una inhibición de la proliferación linfocitaria, así como de la producción de diversas citocinas proinflamatorias como TNF α , INF γ , IL2, IL12 o IL8⁵.

Eficacia del metotrexato en la artritis reumatoide

Aunque previamente algunos estudios abiertos ya habían sugerido la eficacia del MTX a dosis bajas semanales en la AR, fue entre los años ochenta y noventa del pasado siglo cuando se desarrollaron los ensayos clínicos que posicionaron esta terapia en dicha enfermedad. La revisión de la bibliografía muestra que se han realizado en total 8 ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, frente a placebo del MTX en la AR (tabla 1)⁶⁻¹². Globalmente, estos ensayos clínicos diferían metodológicamente de forma sustancial con los que actualmente se realizan. Como se puede observar en la tabla 1, en general el número de pacientes era muy limitado, así como los períodos de seguimiento y, aunque se evaluaban diferentes aspectos de la enfermedad, dicha evaluación era mucho más rudimentaria que la que actualmente se realiza, ya que no se disponía de instrumentos de evaluación validados como índices compuestos de actividad clínica (respuestas EULAR y ACR, DAS, CDAI, SDAI) o cuestionarios de función física y calidad de vida (HAQ, SF36), que en la actualidad son de uso obligado. Quizá la única excepción es el estudio de Strand et al¹², el más tardío de los

Tabla 1
Características de los ensayos clínicos de metotrexato en artritis reumatoide

Ensayo	Número de pacientes	Duración del ensayo (semanas)	Años de enfermedad (media)	Dosis semanal (vía de administración)	Desenlaces
Thompson et al ⁶	48	6	13,5	10-25 (i.m.)	Recuentos articulares EVA dolor VGM Rigidez matinal Fuerza prensil Tiempo de deambulaci3n VSG
Andersen et al ⁷	15	27	14	20-25 mg (i.m.)	Recuentos articulares EVA dolor VGM, VGP Tiempo de deambulaci3n VSG
Weinblatt et al ⁸	35	12	10	15 mg	Recuentos articulares VGM, VGP Tiempo de deambulaci3n VSG
Williams et al ¹³	189	18	13,5	7,5-15 mg (v.o.)	Recuentos articulares VGM, VGP Tiempo de deambulaci3n Funci3n (MACTAR) VSG
Furst et al ⁹	52	18	Desconocido	10 mg/m ²	Recuentos articulares EVA dolor VGM, VGP Tiempo de deambulaci3n ADL score VSG
Pinheiro et al ¹⁰	28	12	8	15 mg (v.o.)	Recuentos articulares EVA dolor Tiempo de deambulaci3n MHAQ VSG
Jiang et al ¹¹	132	12	Desconocido	7,5-15 mg (v.o.)	Recuentos articulares Fuerza prensil VSG, PCR
Strand et al ¹²	485	52	6,5	7,5-15 mg (v.o.)	Recuentos articulares EVA dolor VGM, VGP ACR20,50,70, AUC ACR20 HAQ, SF36 VSG, PCR Daño radiol3gico

ADL score: índice de actividades diarias cotidianas; AUC ACR20: área bajo la curva del ACR20; EVA: escala analógica visual; i.m.: intramuscular; PCR: proteína C reactiva; v.o.: vía oral; VGM: valoración global del médico; VGP: valoración global del paciente; VSG: velocidad de sedimentación globular.

descritos, que incluye más de 400 pacientes y que ya incorpora instrumentos de evaluación como los índices de respuesta ACR o cuestionarios de discapacidad y calidad de vida. Asimismo es el único ensayo que evalúa la progresión del daño radiológico. Sin embargo, este ensayo realmente está diseñado para hacer una comparación entre el MTX y la leflunomida en la AR; no obstante, y dado que incorpora un brazo placebo, permite realizar un análisis directo MTX frente a placebo; este análisis queda limitado a 300 pacientes de los 485 que incluye el global del estudio¹². En cualquier caso, los resultados de estos ensayos clínicos permitieron certificar, con mayor o menor claridad, la eficacia del MTX en la AR en diversos aspectos de la enfermedad como la afectación inflamatoria articular, el dolor o la discapacidad funcional (tabla 2). Solo uno de los estudios analizó la inducción de remisión clínica, sin que se objetivara ningún caso de remisión según la definición utilizada en ese momento, que lógicamente difería de las que actualmente se utilizan¹³. En los últimos tiempos, y especialmente tras la introducción de las terapias biológicas en la terapéutica de la AR, se ha producido una optimización en el uso del MTX en esta enfermedad, lo que ha permitido alcanzar cotas más altas de eficacia. Esto se ha producido fundamentalmente por 2 hechos, la utilización de dosis más altas de MTX y la introducción temprana del tratamiento. En los ensayos clínicos referidos, salvo alguna excepción que utilizó dosis ≥ 20 mg semanales, la mayoría usaba dosis de entre 7,5 y 15 mg. En la actualidad, la práctica habitual es hacer un escalado rápido (según respuesta clínica y tolerancia) de la dosis semanal hasta una dosis máxima de entre 25 y 30 mg. Por otro lado, todos los ensayos clínicos comentados se realizaron en pacientes con AR establecida. Actualmente se sabe que la intervención precoz en la AR logra resultados mejores y de este modo se ha visto, en los diferentes ensayos realizados en AR temprana con las distintas terapias biológicas¹⁴⁻¹⁹, que los pacientes asignados al brazo de MTX lograban niveles de respuesta relativamente altos (aunque inferiores a los alcanzados con la terapia combinada con el biológico) con niveles de remisión que variaban entre el 5 y el 21% según el ensayo y la definición de remisión clínica utilizada, en contraste con la ausencia de casos de remisión comentada anteriormente en los ensayos clínicos realizados con MTX.

Únicamente en uno de los ensayos controlados con placebo se evaluó la progresión del daño radiológico, que demostró que el fármaco era capaz de minimizarlo¹². Sin embargo, no parece que en ningún caso el MTX sea capaz de detenerlo totalmente y en este sentido se ha mostrado claramente que la terapia biológica resulta más efectiva, incluso a igualdad de nivel de actividad inflamatoria¹⁹.

En los últimos años ha cobrado especial importancia el estudio de la comorbilidad cardiovascular en el contexto de la AR. Se ha demostrado que los pacientes con AR tienen una aterosclerosis acelerada,

mediada por el proceso inflamatorio subyacente, lo que conduce a una morbimortalidad de origen cardiovascular incrementada en estos pacientes con respecto a la población general. El MTX reduce tanto la incidencia de episodios cardiovasculares como la mortalidad debida a estos²⁰. Este efecto ateroprotector podría deberse tanto a la mejoría en el control del proceso inflamatorio propio de la AR como a un efecto antiaterogénico directo, que diversos estudios han demostrado a nivel experimental con el MTX²¹⁻²⁵. De hecho, actualmente hay en marcha algunos ensayos clínicos para comprobar el efecto antiaterogénico del MTX en población general (no afectados de AR o enfermedad inflamatoria crónica subyacente).

El MTX ha mostrado un nivel aceptable de supervivencia del tratamiento a largo plazo. Diversos estudios observacionales han mostrado tasas de mantenimiento del fármaco entre el 60 y el 75% a los 5-6 años y entre el 30 y el 50% a los 9-12 años de seguimiento²⁶. Estas cifras son claramente superiores a las que presentaban los FAME (fármacos modificadores de la enfermedad) clásicos, como las sales de oro o la pellicilamina, y probablemente de parecido nivel a las de los otros FAME sintéticos más utilizados en la actualidad, como la salazopirina o la leflunomida, aunque de estos existen menos datos que permitan hacer comparaciones más exactas.

Todos los datos anteriormente descritos sobre la eficacia del MTX en la AR, unido a la experiencia clínica acumulada durante estas últimas décadas, han posicionado al MTX como el FAME sintético central en el manejo de la AR, como se recoge en las recomendaciones EULAR para el tratamiento de esta enfermedad²⁷. Hay un número bastante limitado de estudios que comparen directamente el MTX frente a otros FAME sintéticos actualmente utilizados en la AR. La impresión generalizada es que la salazopirina es un fármaco de menor potencia que el MTX. Solo un estudio ha comparado frente a frente el MTX con la salazopirina²⁸. Este estudio no mostró diferencias apreciables entre ambos FAME. No obstante, el estudio se realizó en AR temprana con pacientes que no habían utilizado previamente otros FAME y, por tanto, sus resultados son difícilmente generalizables a otros escenarios clínicos en AR. Existe otro estudio en AR establecida primariamente diseñado para ver la posible eficacia del uso de triple terapia combinada (salazopirina-MTX-hidroxicloroquina)²⁹; en él, además del brazo tratado con triple terapia, había un brazo de monoterapia con MTX y otro tratado con salazopirina e hidroxicloroquina. Al margen de la mayor eficacia observada en los pacientes tratados con triple terapia, no hubo diferencias entre la monoterapia con MTX y el uso de terapia doble salazopirina-hidroxicloroquina. Por lo que respecta a la leflunomida, un estudio que la comparaba frente a MTX y placebo en pacientes sin exposición previa a MTX mostró un nivel de eficacia similar a 1 y 2 años, aunque con un discreto aumento de los efectos adversos en los pacientes tratados con MTX^{12,30}.

Tabla 2
Presencia o ausencia de respuesta en los diferentes dominios de evaluación de la enfermedad*

	Thompson et al	Andersen et al	Weimblatt et al	Williams et al	Furst et al	Pinheiro et al	Jiang et al	Strand et al
Dolor articular	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí
Inflamación articular	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	No	Sí
Evaluación global de dolor	Sí	Sí	-	Sí	Sí	Sí	-	Sí
Evaluación global de la AR	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	-	Sí	Sí
Función	No	Sí	Sí	No	Sí	No	No	Sí
Calidad de vida	-	-	-	-	-	-	-	Sí
Daño radiológico	-	-	-	-	-	-	-	Sí
RFA	Sí	Sí	No	-	No	No	No	Sí
Remisión	-	-	-	No	-	-	-	-

RFA: reactantes de fase aguda.

*Los modos de evaluación de cada dominio son heterogéneos entre los diferentes estudios.

Toxicidad

El MTX, a las dosis utilizadas en reumatología, es un fármaco habitualmente seguro y bien tolerado. No obstante se ha descrito una amplia variedad de efectos secundarios asociados a su uso (tabla 3). Estos efectos adversos pueden ser dependientes del folato, es decir, prevenibles o revertidos con el uso de folatos, como por ejemplo la mucositis o la toxicidad medular, o independientes del folato como las reacciones idiosincráticas a nivel pulmonar, la toxicidad hepática o los efectos a nivel neurológico.

A nivel gastrointestinal, entre un 20 y un 70% de los pacientes pueden presentar diversos grados de sensación nauseosa o dispéptica. La mayor parte de los casos pueden mejorar con la utilización de suplementos de folatos o el cambio de vía de administración a la vía parenteral. La toxicidad hepática fue una de las máximas preocupaciones al inicio del uso del MTX en reumatología; sin embargo, la experiencia ha demostrado que la incidencia de este problema es baja (1 caso por cada 1.000 tratados durante 5 años)³¹. En cualquier caso se recomienda la abstención de bebidas alcohólicas durante el uso de este fármaco y la monitorización periódica de enzimas hepáticas.

El efecto adverso a nivel mucocutáneo más frecuente es la aparición de mucositis oral (mucho más raro es la afectación esofágica), que generalmente puede prevenirse con el uso de folatos. Más ocasional es la queja de la inducción de caída de cabello, que en algunos casos puede hacer plantear la suspensión del tratamiento.

La toxicidad pulmonar, aunque infrecuente, puede ser uno de los efectos adversos graves asociados al MTX. La más característica es la inducción de neumonitis aguda³², que es una reacción idiosincrática y que cursa de forma aguda o subaguda con fiebre, infiltrados pulmonares y diferentes grados de insuficiencia respiratoria. En general, este tipo de reacciones pueden revertir con la suspensión del fármaco, con corticoides y con medidas de sostén. Sin embargo se han descrito de forma más excepcional cuadros muy graves, algunos con resultado fatal, de daño alveolar agudo que requieren el ingreso en unidades de

cuidados intensivos. Adicionalmente, el MTX se ha asociado al desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial difusa de curso crónico, afectación pleural o a la aparición de nódulos pulmonares. Estos cuadros pueden producirse también como consecuencia de la propia enfermedad de base, por lo que su asociación con el MTX es más dudosa. De hecho, recientes metaanálisis sobre la toxicidad pulmonar del MTX en AR y otras enfermedades autoinmunes no confirman la asociación de este tipo de toxicidad pulmonar con este tratamiento^{33,34}.

A nivel hematológico, lo más frecuente es la aparición de macrocitosis. Este efecto no suele ser clínicamente relevante y puede controlarse con el uso de ácido fólico. Sin embargo debe vigilarse que no sea la primera señal de una posible toxicidad medular. A las dosis utilizadas, la inducción de citopenias graves (especialmente leucopenia) es muy infrecuente. Sin embargo es importante tenerlo en cuenta y vigilarlo en el caso de pacientes ancianos, donde puede haber casos de confusiones en la toma del fármaco, o pacientes con insuficiencia renal.

Algunos pacientes describen cuadros de mareos, cefalea mal caracterizada o incluso alteraciones neurocognitivas. Parece que estos efectos se deben al aumento de la concentración de adenosina a nivel del sistema nervioso central y pueden requerir la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento.

También se han descrito artromialgias y decaimiento o malestar generalizado, especialmente en las 48 h tras la toma del fármaco, que dependiendo de su intensidad pueden ser causa de modificaciones en la dosis o incluso de su abandono. Adicionalmente, en algunos casos se ha visto que el MTX se ha asociado al desarrollo paradójico de nodulosis reumatoide acelerada. Este efecto parece también relacionarse con el aumento de las concentraciones de adenosina que induce la formación de células multinucleadas.

Algunos pacientes también han asociado el uso de MTX con impotencia. Este efecto generalmente es reversible con la reducción de la dosis o la suspensión del fármaco.

El desarrollo de infecciones ha sido motivo de preocupación habitual con el uso del MTX, dado su posible carácter inmunosupresor. Esta problemática no es fácil de analizar, ya que los pacientes en los que se utiliza están habitualmente polimedicados, incluyendo el uso de corticoides u otros tratamientos también potencialmente predisponentes a las infecciones, y por su enfermedad de base pueden estar predisuestos a las infecciones. No obstante, ya se ha comentado que a las dosis utilizadas en reumatología, el MTX no tiene mayor potencial inmunosupresor y una reciente revisión parece indicar que no aumenta significativamente el riesgo de infecciones graves y/u oportunistas³⁵.

Finalmente, también ha habido preocupación por la posible relación del uso de MTX con el desarrollo de neoplasias. No existen datos que sugieran una asociación con la aparición de neoplasias sólidas. Más problemático es el análisis de una posible incidencia en la inducción de procesos linfoproliferativos, más aun teniendo en cuenta que la propia AR predispone a este tipo de cuadros. Hay reportes del desarrollo de linfomas en pacientes con AR en tratamiento con MTX, en los que se demostraba la existencia de infección latente por virus de Epstein-Barr y que remitían tras la suspensión del tratamiento. No obstante, un estudio epidemiológico estadounidense con más de 18.000 pacientes con AR no observó un aumento significativo de la incidencia de linfomas asociado al uso de MTX³⁶.

Uso clínico y monitorización del metotrexato en la artritis reumatoide

Recientemente se ha publicado un documento de consenso español sobre el uso del MTX en la AR, y en este mismo monográfico se publica un documento complementario sobre el uso del MTX en la AR establecida y en otros escenarios clínicos no contemplados en el primer consenso. En estos documentos se establecen las recomendaciones sobre el tipo de evaluación clínica que requieren los pacientes

Tabla 3
Efectos tóxicos asociados al metotrexato

<i>Gastrointestinales y hepáticos</i>
• Náuseas
• Dispepsias
• Fibrosis hepática
<i>Hematológicos</i>
• Macrocitosis
• Citopenias
• Aplasia medular
<i>Mucocutáneos</i>
• Mucositis
• Alopecia
• Erupciones
<i>Pulmonares</i>
• Neumonitis intersticial aguda
• Daño alveolar agudo
• Fibrosis pulmonar*
<i>Otros</i>
• Mareos
• Cefalea
• Trastornos cognitivos
• Artromialgias
• Nodulosis acelerada
• Disfunción eréctil
• Inducción de linfomas
• Teratogénesis

*Asociación dudosa.

antes de iniciar el tratamiento, las dosis a utilizar y el tipo de monitorización requerida. Por este motivo, no se abordarán aquí de forma detallada estos temas y el lector es referido a los artículos citados^{37,38}. Únicamente subrayar que en la AR la dosis habitual de inicio del MTX suele ser de 10 mg semanales y esta se escala hasta una dosis máxima de 25-30 mg por vía oral o subcutánea según respuesta clínica y tolerancia. El MTX debe utilizarse de forma combinada con la administración de ácido fólico en dosis orales semanales de entre 5 y 10 mg administradas a las 24 o 48 h de la toma del MTX. Durante el tratamiento se deben monitorizar periódicamente posibles alteraciones hematológicas o de las pruebas de función hepática, actuando en consecuencia si se observan alteraciones significativas. No hay recomendaciones sobre el uso periódico de pruebas radiológicas o funcionales respiratorias para la evaluación de una posible toxicidad pulmonar. No obstante, estas deberán realizarse de forma precoz en caso de sospecha de esta.

Han existido dudas sobre qué hacer con los pacientes con AR en tratamiento con MTX que requieren tratamiento quirúrgico. A este respecto, estudios recientes parecen indicar que no hay riesgo adicional para continuar con el tratamiento de forma normal durante el período perioperatorio^{39,40}.

Finalmente recordar que el MTX es teratogénico y que, por tanto, no se puede utilizar durante el embarazo y tampoco se recomienda durante el período de lactancia. El carácter teratogénico del fármaco es dependiente de la dosis y es probable que a dosis \leq 15 mg semanales el riesgo fetal sea muy bajo. No obstante resulta más seguro evitar el fármaco si se planea un embarazo, y se recomienda suspender el tratamiento 3 meses antes de que la paciente se quede embarazada. También se recomienda suspender el tratamiento en caso de que el paciente sea varón, por el posible acúmulo del fármaco en las células germinales, aunque un estudio reciente parece indicar que no existe riesgo para continuar con el tratamiento en los pacientes varones⁴¹.

Conflicto de intereses

J. Calvo Alén ha recibido honorarios por parte de Gebro Pharma para la realización de proyectos asociados al metotrexato en artritis reumatoide.

Bibliografía

- Gubner R, August S, Ginsberg V. Therapeutic suppression of tissue reactivity. II. Effect of aminopterin in rheumatoid arthritis and psoriasis. *Am J Med Sci*. 1951;221:176-82.
- Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Serio B, Straub RH. Anti-inflammatory mechanisms of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:729-35.
- Calvo-Alén J, Alarcón GS. Metotrexato. En: Molina J, Molina JF, editores. *Reumatología*. Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas; 2012. p. 309-20.
- Van der Heijden JW, Oerlemans R, Dijkman BA, Qi H, Van der Laken CJ, Lems WF, et al. Folate receptor beta as a potential delivery route for novel folate antagonists to macrophages in the synovial tissue of rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2009;60:12-21.
- Cronstein BN. Molecular therapeutics. Methotrexate and its mechanism of action. *Arthritis Rheum*. 1996;39:1951-60.
- Thompson RN, Watts C, Edelman J, Esdaile J, Russell AS. A controlled two-centre trial of parenteral methotrexate therapy for refractory rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1984;11:760-3.
- Andersen PA, West SG, O'Dell JR, Via CS, Claypool RG, Kotzin BL. Weekly pulse methotrexate in rheumatoid arthritis. Clinical and immunologic effects in a randomized, double-blind study. *Ann Intern Med*. 1985;103:489-96.
- 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.
- Furst DE, Koehnke R, Burmeister LF, Kohler J, Cargill I. Increasing methotrexate effect with increasing dose in the treatment of resistant rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1989;16:313-20.
- Pinheiro CR, Helfenstein M Jr, Ferraz MB, Arra E. A short-term randomized controlled study with methotrexate in rheumatoid arthritis. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 1993;39:91-4.
- Jiang LD, Wang JY, Mei ZW, Ni LQ. Clinical effectiveness of methotrexate treatment in rheumatoid arthritis patient: a randomized controlled trial. *Chinese Journal of Rheumatology*. 1998;4:204-7.
- Strand V, Tugwell P, Bombardier C, Maetzel A, Crawford B, Dorrier C, et al. Function and health-related quality of life: results from a randomized controlled trial of leflunomide versus methotrexate or placebo in patients with active rheumatoid arthritis. *Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group*. *Arthritis Rheum*. 1999;42:1870-8.
- Williams HJ, Willkens RF, Samuelson CO Jr, Alarcón GS, Guttadauria M, Yarboro C, et al. Comparison of low-dose oral pulse methotrexate and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. A controlled clinical trial. *Arthritis Rheum*. 1985;28:721-30.
- Batho J, Robles M, Ximenes AC, Nayjager S, Wollenhaupt J, Durez P, et al. Sustained disease remission and inhibition of radiographic progression in methotrexate-naive patients with rheumatoid arthritis and poor prognostic factors treated with abatacept: 2-year outcomes. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1949-56.
- Batho JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *New Engl J Med*. 2000;343:1586-93.
- Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gómez-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.
- St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Batho JM, Emery P, et al. Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset Study Group. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50:3432-43.
- Tak PP, Rigby WF, Rubbert-Roth A, Peterfy CG, Van Vollenhoven RF, Stohl W, et al. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:39-46.
- Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, Van Vollenhoven R, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum*. 2006;54:26-37.
- 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.
- Bulgarelli A, Martins Dias AA, Caramelli B, Maranhao RC. Treatment with methotrexate inhibits atherogenesis in cholesterol-fed rabbits. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2012;59:308-14.
- Coomes E, Chan ES, Reiss AB. Methotrexate in atherogenesis and cholesterol metabolism. *Cholesterol*. 2011;2011:503028.
- Ronda N, Greco D, Adorni MP, Zimetti F, Favari E, Hjeltnes G, et al. Newly identified antiatherosclerotic activity of methotrexate and adalimumab: complementary effects on lipoprotein function and macrophage cholesterol metabolism. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:1155-164.
- Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, Kiely P, Quinn M, Choy E, et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology*. 2010;49:295-307.
- Reiss AB, Carsons SE, Anwar K, Rao S, Edelman SD, Zhang H, et al. Atheroprotective effects of methotrexate on reverse cholesterol transport proteins and foam cell transformation in human THP-1 monocyte/macrophages. *Arthritis Rheum*. 2008;58:3675-83.
- Braun J, Rau R. An update on methotrexate. *Curr Opin Rheumatol*. 2009;21:216-23.
- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:492-509.
- Dougados M, Combe B, Cantagrel A, Goupille P, Olive P, Schattenkirchner M, et al. Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised, controlled, double blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single components. *Ann Rheumatol Dis*. 1999;58:220-5.
- O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, Drymalski W, Palmer W, Eckhoff PJ, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med*. 1996;334:1287-91.
- Cohen S, Cannon GW, Schiff M, Weaver A, Fox R, Olsen N, et al. Two-year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate. Utilization of Leflunomide in the Treatment of Rheumatoid Arthritis Trial Investigator Group. *Arthritis Rheum*. 2001;44:1984-92.
- Kremer JM, Lee RG, Tolman KG. Liver histology in rheumatoid arthritis patients receiving long-term methotrexate therapy. A prospective study with baseline and sequential biopsy samples. *Arthritis Rheum*. 1989;32:121-7.
- Roubille C, Haraoui B. Interstitial lung diseases induced or exacerbated by DMARDs and biologic agents in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43:613-26.
- Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ. Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:803-12.
- Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ. Methotrexate use and risk of lung disease in psoriasis, psoriatic arthritis, and inflammatory bowel disease: systematic literature review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2015;350:h1269.
- Salliot C, Van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1100-4.

36. Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1740-51.
37. Tornero Molina J, Ballina García FJ, Calvo Alen J, Caracuel Ruiz MA, Carbonell Abello J, López Meseguer A, et al. [Recommendations for the use of methotrexate in rheumatoid arthritis: up and down scaling of the dose and administration routes]. *Reumatol Clin.* 2015;11:3-6.
38. Tornero Molina J, Calvo-Alen J, Rosas J, Sanmartí R, Moreno JV, Carbonell J. Recomendaciones para el uso de metotrexato en artritis reumatoide establecida: monoterapia y combinación con otros FAME sintéticos o biológicos. *Reumatol Clin.* En prensa 2015.
39. Goodman SM. Optimizing perioperative outcomes for older patients with rheumatoid arthritis undergoing arthroplasty: emphasis on medication management. *Drugs Aging.* 2015;32:361-9.
40. Goodman SM. Rheumatoid arthritis: Perioperative management of biologics and DMARDs. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;44:627-32.
41. Calvo Alen J. [Management of difficult clinical situations in patients with rheumatoid arthritis: Pregnancy]. *Reumatol Clin.* 2009;5 Suppl 1:48-52.