

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL METOTREXATE CON DOSIS ALTAS Y VÍA PARENTERAL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

P. Ruiz-Cuesta, V. García-Sánchez, E. Iglesias-Flores, J. Jurado-García, C. García-Caparros, Á. González-Galilea, F. Gómez-Camacho

Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Resumen

Introducción: El Metotrexate (MTX) se ha empleado como tratamiento de segunda línea en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Existen pocos estudios que evalúen su eficacia en enfermedad de Crohn (EC) y tan solo uno en colitis ulcerosa (CU). En todos ellos el número de pacientes ha sido pequeño y la dosis y vía de administración diferente, lo que hace que sean estudios poco homogéneos y no comparables. Son escasos los datos de seguridad en EII por lo que su uso está limitado a pesar de su bajo coste.

Objetivos: Evaluar la eficacia a corto y largo plazo del MTX en la EII, la aparición de efectos adversos (EA) de interés e identificar variables asociadas a su eficacia y seguridad.

Pacientes y métodos: Se incluyeron aquellos pacientes con EII (datos extraídos de la base de datos ENEIDA local) que recibieron tratamiento con MTX a dosis de inducción de 25 mg/semana vía parenteral (periodo de inclusión: julio de 2000-marzo de 2010). Los pacientes que respondieron continuaron mantenimiento con 10-15 mg/semana vía

parenteral. Se evaluó la eficacia a corto plazo (<16 semanas) y largo plazo (>16 semanas) así como la aparición de EA de interés que obligaron a su suspensión. La eficacia a corto plazo se evaluó como remisión: <3-4 deposiciones diarias, sin productos patológicos y sin necesidad de tratamiento con esteroides en un plazo de al menos tres meses y, respuesta: mejoría clínica significativa (disminución del número de deposiciones entre 4-6 diarias, con escasa emisión de sangre) sin llegar a alcanzar la remisión. La eficacia a largo plazo se evaluó en función de la ausencia de recidiva clínica significativa (RCS) a lo largo del seguimiento (nuevo brote con necesidad de esteroides y desarrollo de corticodependencia o recidiva grave con necesidad de otros tratamientos médicos o cirugía). Mediante estudio comparativo se intentaron identificar variables que se asociaran a su eficacia y seguridad.

Resultados: Se revisaron 46 pacientes: 41% CU (74% hombres y 26% mujeres; edad media 51 años) y 59% EC (59% hombres y 41% mujeres; edad media 43 años). La indicación de tratamiento con MTX más frecuente fue corticodependencia e intolerancia/EA a tiopurinas. En CU, el 74% presentó eficacia a corto plazo y de éstos, 93% presentó respuesta y tan solo el 7% presentó remisión completa. El 71% de estos pacientes no presentaron RCS mientras que el 29% tuvo RCS a largo plazo con una mediana de tiempo de 9 meses (rango 1-19). En EC, el 70% de los pacientes mostraron eficacia a corto plazo, todos presentaron respuesta inicialmente pero ninguno de ellos alcanzó la remisión. El 86% de los pacientes no presentó RCS mientras que el 14% restante sí la presentó con mediana de tiempo de 8.8 meses (rango 2-15). La incidencia acumulada de

CORRESPONDENCIA

Patricia Ruiz Cuesta
C/ José María Martorell, nº 40, piso 2º3
Córdoba
Tfno: 617732593

patriciaruizcuesta@hotmail.com

EA fue 28%, con una tasa de incidencia del 5% paciente/año. La mediana de aparición de EA desde el inicio del tratamiento fue de 3 meses. Los más frecuentes fueron hepatotoxicidad (43%), intolerancia digestiva (37%) y mielotoxicidad (13%). Tan solo el antecedente de corticorefractariedad se asoció a un mayor riesgo de aparición de EA (69% vs 30%, $p=0,045$).

Conclusiones: MTX puede ser una alternativa para inducir y mantener respuesta en pacientes con EC y CU corticodependientes e intolerantes a tiopurinas. Sin embargo, hasta un tercio tuvieron que suspender el tratamiento por EA, la mayoría durante los primeros meses.

Palabras claves: Metotrexate, eficacia, seguridad.

Introducción

El tratamiento de la EII se basa en el empleo secuencial de una serie de fármacos y medidas terapéuticas. Los esteroides ocupan un lugar central en dicho tratamiento, tanto que las situaciones de refractariedad y dependencia a estos definen situaciones específicas. En este contexto, los inmunosupresores tiopurínicos (Azatioprina y Mercaptopurina) son los fármacos de elección. Sin embargo, el 20% de los pacientes presentan EA a los mismos y hasta un 30% de pacientes son refractarios a dicho tratamiento¹. En estos casos, otras alternativas terapéuticas han mostrado su eficacia para inducir y mantener la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerosa (CU) tales como las terapias biológicas (Infliximab y Adalimumab en pacientes con EC, e Infliximab en CU) y la granulocitoaféreis en determinadas situaciones clínicas en pacientes con CU^{2,4}. No obstante, existe otro fármaco inmunosupresor que puede ocupar un papel importante en esta situación como es el Metotrexate (MTX).

Desde que, en 1989, Kozarek⁵ apuntara la posibilidad de que MTX pudiera ser de utilidad en la EII refractaria, se ha evaluado la eficacia de dicho fármaco sobretudo en la inducción de la remisión y su mantenimiento en la EC. Son tres los estudios⁶⁻⁸ que existen a este respecto pero en todos ellos el número de pacientes evaluado ha sido pequeño y la dosis y vía de administración diferente, lo que hace que sean estudios poco homogéneos y no comparables entre sí. El papel de MTX en la CU ha sido menos estudiado y con resultados mucho menos esperanzadores⁹.

En cuanto a la seguridad del MTX, hay datos al respecto en otros grupos de población en los que se utiliza dicho fármaco, como la artritis reumatoide^{10,11} y la psoriasis^{12,13} pero estos tampoco son comparables, ya que la dosis y vía de administración utilizada en algunos casos puede ser diferente a la empleada en los pacientes con EII. Existen algunos datos sobre la seguridad de este fármaco en la EII pero son escasos y controvertidos^{14,15}. Sin embargo, es este hecho el que limita fundamentalmente su uso a pesar de su bajo coste.

Se puede deducir de estos hechos que la dosis y vía de administración influyen en la variabilidad de los resultados. Por este motivo, el objetivo del presente estudio ha sido analizar la eficacia y seguridad del MTX en un grupo homogéneo (en cuanto a la dosis, vía de administración y tiempo de tratamiento de inducción con MTX) de pacientes con EII, evaluando su eficacia y aparición de EA de interés.

Pacientes y métodos

Diseño del estudio

Se trata de un estudio retrospectivo y observacional en el que participaron pacientes procedentes de un solo centro.

Pacientes

Se identificaron para este estudio todos los pacientes con EC y CU de la base de datos local ENEIDA que habían sido tratados con MTX por indicación de su EII (periodo inclusión: julio 2000-marzo 2010). Posteriormente se revisaron las historias clínicas de estos pacientes. En total, se incluyeron 46 pacientes (41% con CU y 59% con EC) que habían recibido tratamiento de inducción con MTX a dosis de 25 mg/semana por vía parenteral (intramuscular o subcutánea) durante al menos 12 semanas. Los pacientes que obtuvieron respuesta continuaron con dosis de mantenimiento de 10-15 mg/semana por vía parenteral. Se excluyen del estudio aquellos pacientes tratados con dosis inferiores o vía de administración oral. Tampoco se incluyeron pacientes tratados con MTX como tratamiento concomitante a fármacos biológicos, tratados con MTX por enfermedad fistulizante o recurrencia postquirúrgica. De todos ellos, se recogieron datos epidemiológicos y clínicos de la EII, de su curso evolutivo, de los tratamientos requeridos, de su eficacia y seguridad.

Según la clasificación de Montreal¹⁶, la extensión de la EC se definió como ileal, cólica, ileocólica o gastrointestinal alta y como proctitis ulcerosa, colitis distal (hasta ángulo esplénico) o colitis extensa (proximal a ángulo esplénico) para la CU. El patrón evolutivo¹⁷ de la EC se definió como inflamatorio, estenosante o fistulizante. En la EC, se tuvo en cuenta la presencia o no de enfermedad perianal.

Asimismo, se consideró si los pacientes habían presentado o no manifestaciones extraintestinales; si tenían factores de riesgo para padecer la enfermedad como presencia de antecedentes familiares, apendicectomía o tabaquismo (se consideró fumador activo al paciente con un consumo de 7 o más cigarrillos por semana y exfumador, al que dejó de fumar al menos seis meses antes de su inclusión en el estudio) y la existencia de comorbilidad asociada.

Se recogió la indicación del tratamiento con MTX. Las posibles indicaciones fueron: corticodependencia, corticorefractariedad, intolerancia o efectos adversos (EA) a tiopurinas, refractariedad a tiopurinas, intolerancia o EA a fármacos biológicos y refractariedad a los mismos.

Tabla 1. Características de los pacientes incluidos en el estudio.

CARACTERÍSTICAS	CU N=19 (41%)	EC N=27 (59%)
SEXO	Hombres 74% Mujeres 26%	Hombres 59% Mujeres 41%
EDAD MEDIA (años)	51 (DS14,85)	43 (DS 11,01)
TIEMPO EVOLUCIÓN (meses)	142 (86,60)	153 (DS 82,82)
LOCALIZACIÓN	Proctitis ulcerosa 10% Colitis distal 37% Colitis extensa 53%	Ileal 37% Cólica 4% Ileocólica 59% Tubo digestivo alto 22%
PATRÓN EVOLUTIVO		No estenosante ni fistulizante 52% Estenosante 18% Fistulizante 30%
ENFERMEDAD PERIANAL		44%
MANIFESTACIONES EXTRAINTESTINALES	21%	30%
ANTECEDENTES FAMILIARES	16%	7%
TABAQUISMO	NO 53%	NO 11%
	SI 0%	SI 33%
	EXFUMADORES 47%	EXFUMADORES 56%
APENDICECTOMÍA	10,5%	18,5%
COMORBILIDAD	47%	22%

Todos los pacientes recibieron ácido fólico durante el tratamiento a dosis de 5 mg semanales con el fin de disminuir la severidad de los EA gastrointestinales y su toxicidad, sin disminuir la biodisponibilidad del fármaco ni su eficacia¹⁸.

La actividad de la enfermedad al inicio del tratamiento con MTX fue catalogada como leve, moderada o grave según la percepción del médico responsable del paciente basándose en una combinación de manifestaciones clínicas, resultados de laboratorio, técnicas de imagen y parámetros endoscópicos (incluida la histopatología).

Se evaluó la eficacia a corto plazo (<16 semanas) y largo plazo (> 16 semanas) así como la aparición de EA de interés que obligaron a la suspensión del fármaco. La eficacia a corto plazo se definió como remisión (<3-4 deposiciones diarias, sin productos patológicos y sin necesidad de tratamiento con esteroides en un plazo de al menos tres meses) o respuesta (mejoría clínica significativa con disminución del número de deposiciones entre 4-6 diarias, con escasa emisión de sangre pero sin llegar a alcanzar la remisión). La eficacia a largo plazo se evaluó en función de la ausencia de recidiva clínica significativa (RCS) a lo largo del seguimiento (definida como la presencia de nuevo brote con necesidad de esteroides y desarrollo de corticodependencia o recidiva grave con necesidad de otros tratamientos médicos o cirugía).

En todos los pacientes que habían recibido tratamiento con MTX se evaluó si habían presentado EA de interés durante el tratamiento que obligasen a la suspensión del fármaco (intolerancia digestiva, hepatotoxicidad, mielotoxicidad, infección, hipertensión arterial, insuficiencia renal, cáncer...), el tiempo en el que éstos habían aparecido y cuál había sido la actitud adoptada (reducción de dosis, interrupción temporal hasta la resolución...). Se calculó la incidencia acumulada (IA), la tasa de incidencia (TI), la distribución y la cronología de la aparición de efectos adversos (EA) de interés.

Resultados

Características clínicas

Se revisaron 46 pacientes (Tabla 1): 19 (41%) con CU y 27 (59%) con EC. En ambos grupos el sexo predominante fue el masculino (74% de hombres en CU y 59% en EC). La edad media al diagnóstico de los pacientes con CU fue de 51 años (edad mínima 29 y máxima 82 años) y de 43 años en los pacientes con EC (edad mínima 24 y máxima 64 años). El 53% de los pacientes con CU tenían una colitis extensa y el 59% de los pacientes con EC tenía una enfermedad ileocólica. Un 22% de los pacientes con EC presentaron afectación del

Tabla 2. Tratamientos recibidos previamente a tratamiento con MTX.

	CU N=19 (41%)	EC N=27 (59%)
CORTICOIDES	100%	96%
CORTICODEPENDENCIA	84%	96%
CORTICORREFRACTARIEDAD	21%	7%
TIOPURINAS	100%	100%
BIOLÓGICOS	36.8%	18.5%

tubo digestivo alto. Hasta en un 44% de los pacientes con EC tenían asociada enfermedad perianal. El 21% y 30% de los pacientes con CU y EC respectivamente, presentaron manifestaciones extraintestinales, siendo las más frecuente en los dos grupos las articulares (50%). El 16% de los pacientes con CU tenían antecedentes familiares de EII en comparación con el 7% de los pacientes con EC. El 53% de los pacientes con CU eran no fumadores y un 47% exfumadores (ningún paciente era fumador), mientras que el 33% de los pacientes con EC eran fumadores, 11% no fumadores y un 56%, exfumadores. El 10.5% y 18,5% de los pacientes con CU y EC respectivamente, estaban apendicectomizados. Un 47% de los pacientes con CU presentaban comorbilidad asociada (siendo la patología más frecuente la diabetes mellitus tipo II, seguida de hipertensión arterial y dislipemia) y en el caso de EC un 22% de los pacientes tenían otra patología asociada (la más frecuente en este grupo fue la hipertensión arterial).

Tratamientos recibidos previamente a la administración de MTX

Casi todos los pacientes recibieron previamente al tratamiento con MTX corticoides sistémicos (100% en el caso de CU y 96% en el caso de EC). De los pacientes que recibieron corticoides, un gran porcentaje habían desarrollado corticodependencia (84% en CU y 96% en EC). Un 21% y 7% de los pacientes con CU y EC respectivamente, presentaron corticorrefractariedad. El 37% y 18,5% de los pacientes con CU y EC habían recibido previamente tratamiento con fármacos biológicos. El 100% de los pacientes recibió fármacos tiopurínicos con anterioridad al tratamiento con MTX (Tabla 2).

El índice de actividad al inicio del tratamiento con MTX fue en el caso de la CU, leve en un 47% de los casos, moderado en otro 47% y grave en el 6% de los pacientes mientras que en el caso del la EC fue leve en el 74% y moderado en el 26% de los casos (ningún paciente con EC tenía un índice de actividad grave al inicio de tratamiento). Alrededor de un 70% de los pacientes tanto con CU como con EC estaban tomando corticoides al inicio del tratamiento con MTX (CU: la dosis media de corticoides fue de 47,86 mg/día con rango 5-200; EC: la dosis media de corticoides fue de 18.53 mg/día con rango 3-50). Todos los pacientes que recibieron MTX, excepto dos, tomaron ácido fólico concomitantemente. En los dos grupos, la indicación más frecuente de tratamiento con MTX

fue la corticodependencia e intolerancia o efectos adversos a tiopurinas (79% y 92% en CU y EC respectivamente, seguido por la corticorrefractariedad e intolerancia o efectos adversos en el 10,5% de los casos en la CU y por corticodependencia y refractariedad a fármacos biológicos en el 4% de los pacientes con EC).

Eficacia a corto plazo (Figura 1)

En la CU, el 74% de los pacientes presentaron eficacia a corto plazo, de los cuáles el 93% tuvieron respuesta al tratamiento con MTX y tan solo un 7% presentaron remisión completa de la enfermedad con dicho tratamiento. En un 16% de los pacientes no se evaluó la eficacia por pérdida del seguimiento del paciente, y el 10% restante no presentaron eficacia a corto plazo. De este 10%, la mitad de los pacientes requirieron tratamiento con biológicos y la otra mitad precisó cirugía.

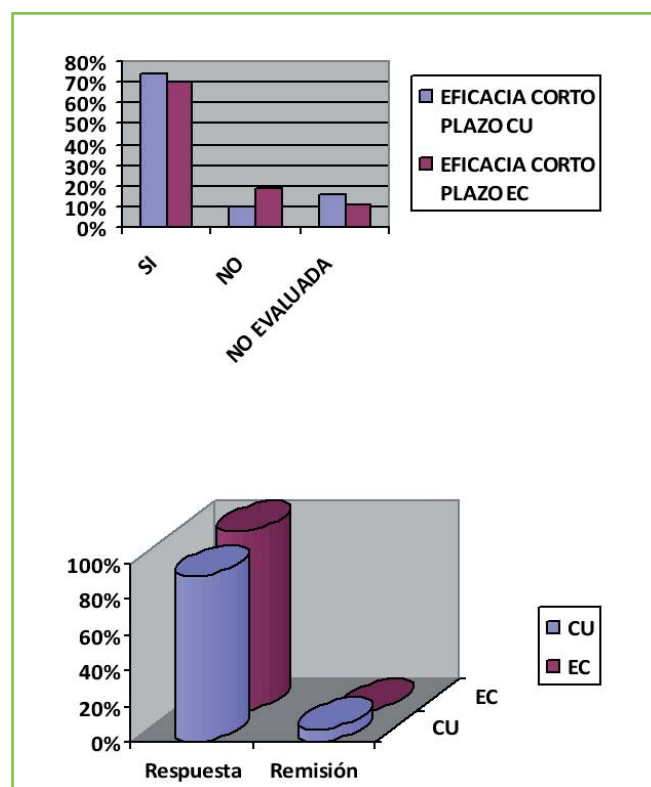


Figura 1

Eficacia a corto y largo plazo en EC y CU.

En el caso de la EC, el 70% de los pacientes tuvieron eficacia a corto plazo y todos en todos ellos hubo respuesta pero ninguno logró alcanzar la remisión; un 19% no presentó eficacia y en un 11% no se evaluó. El 100% de los pacientes en los que el tratamiento no fue eficaz, requirieron cirugía.

Eficacia a largo plazo

En la CU, el 71% de los pacientes no presentó RCS mientras que en 29% sí la presentó con una mediana de tiempo de 9 meses (rango 1-19). El tiempo medio de tratamiento con MTX fue de 13,53 meses (rango 2-60). En todos los casos la RCS se trató de una recidiva grave que requirió en el 50% de los pacientes tratamiento con fármacos biológicos (Infliximab o

Adalimumab) y en el otro 50%, otras alternativas terapéuticas como ciclosporina, granulocitoaféresis o cirugía.

En la EC, el 14% de los pacientes presentó una RCS con una mediana de tiempo de 8 meses (rango 2-15), mientras que el 86% restante no la presentó. Del 14% que presentó recidiva, en el 100% de los casos se trató de una recidiva grave que requirió cirugía.

Ninguna de las variables evaluadas (edad, sexo, tipo de EII, tiempo de evolución de la enfermedad, antecedentes familiares, hábito tabáquico, apendicectomía, etilismo, presencia de enfermedades asociadas ni la indicación del MTX) se asociaron a mayor eficacia del tratamiento con este fármaco.

Tabla 3. Variables asociadas a la aparición de EA.

VARIABLES	SI EFECTOS ADVERSOS	NO EFECTOS ADVERSOS	NIVEL SIGNIFICACIÓN p
SEXO			
- Hombre	10	20	0,49
- Mujer	3	13	
TIPO EII			
- CU	6	13	0,74
- EC	7	20	
MANIF. EXTRAINTESTINALES			
- SI	8	25	0,71
- NO	4	9	
ANTECEDENTES FAMILIARES			
- NO	3	30	0,61
- SI	2	11	
TABAQUISMO			
- NO	2	11	0,25
- SI	0	9	
- EXFUMADOR	11	3	
APENDICECTOMÍA			
- NO	11	28	1
- SI	2	5	
ETILISMO			
- NO	13	29	0,31
- SI	0	4	
COMORBILIDAD			
- NO	10	21	0,40
- SI	3	12	
CORTICODEPENDENCIA			
- NO	11	30	0,60
- SI	2	3	
CORTICORREFRACTARIEDAD			
- NO	4	2	0,045
- SI	9	31	
TIOPURINAS	13	33	0,46
BIOLÓGICOS			
- NO	7	27	0,70
- SI	6	6	

Seguridad

El 32% y el 26% de los pacientes con CU y EC respectivamente, presentaron EA de interés que obligaron a la suspensión del fármaco. La incidencia acumulada de EA fue del 28%, con una tasa de incidencia del 5% paciente/año. La mediana de tiempo de tratamiento fue de 11 meses (rango 2-60). La mediana de aparición de EA desde el inicio del tratamiento fue de 3 meses. Más de la mitad (61%) acontecieron en los seis primeros meses. Los EA más frecuentes fueron hepatotoxicidad (43%), intolerancia digestiva (37%) y mielotoxicidad (13%). Ningún paciente presentó durante el periodo de tratamiento infección ni cáncer. En la CU, el 84% de los pacientes que presentaron EA suspendieron el tratamiento con MTX. El 16% restante de los pacientes con CU que no suspendieron el tratamiento en un principio, disminuyeron la dosis del mismo pero finalmente se retiró por la persistencia de EA. En el caso de la EC, el 100% de los pacientes suspendieron el tratamiento.

Ni la edad, sexo, tipo de EII, tiempo de evolución de la enfermedad, antecedentes familiares, hábito tabáquico, apendicectomía, etilismo, presencia de enfermedades asociadas ni la indicación del MTX se asociaron a mayor seguridad del tratamiento con MTX (Tabla 3). Tan solo el antecedente de corticorefractariedad se asoció a un mayor riesgo de aparición de EA (69% vs 30%, $p=0,045$).

Discusión

El MTX es un análogo del dihidrofolato que a dosis altas bloquea la formación de tetrahidrofolato, lo cual inhibe la síntesis de novo de purinas y pirimidinas. A dosis bajas se une a diversos receptores de las células inmunológicas, mediando los efectos antiinflamatorios que posee el fármaco¹⁹ y que lo han convertido en tratamiento de elección en enfermedades como la psoriasis y la artritis reumatoide. Por lo tanto, no es extraño que el MTX también forme parte del arsenal terapéutico de la EII.

En los pacientes con EII, su eficacia se ha evaluado sobretudo en EC. Hasta la fecha se han publicado tres estudios aleatorizados controlados con placebo que han evaluado dicha eficacia en la inducción a la remisión de la EC^{6,8}. El estudio más amplio⁶, incluye a 141 pacientes corticodependientes que se aleatorizaron para recibir 25 mg/semana de MTX por vía intramuscular o placebo. A las 16 semanas de tratamiento, el 39% de los pacientes tratados con MTX habían entrado en remisión (Crohn's Disease Activity Index <150 + supresión total de esteroides) de la enfermedad frente al 19% de los tratados con placebo ($p=0,025$). En nuestro estudio, al igual que en el referido anteriormente, se trató a los pacientes con 25 mg semanales de MTX administrados por vía parenteral y se evaluó la eficacia a las 16 semanas. El 70% de los pacientes con EC presentó respuesta en este periodo de tiempo, pero ninguno de ellos alcanzó la remisión completa de la enfermedad. Quizás estas diferencias entre ambos estudios sean debidas a que los criterios para definir respuesta o remisión fueron

más estrictos y a que la indicación del tratamiento con MTX fue diferente, ya que la mayoría de los pacientes tratados lo fueron por presentar corticodependencia, intolerancia o EA a tiopurinas e incluso alguno de los pacientes había recibido previamente fármacos biológicos. El hecho de que ningún paciente alcanzara la remisión en este periodo de tiempo, podría explicarse porque el MTX es un fármaco de acción más lenta, por lo cual necesitaríamos más tiempo para evaluar su eficacia. Los otros dos estudios^{7, 8} no llegaron a demostrar un efecto significativo, aunque es de destacar que el número de pacientes y la dosis utilizada fueron inferiores. Posteriormente se han publicado diversas experiencias no controladas en las que la eficacia terapéutica de MTX en la EC oscila entre el 35 y 85%²⁰⁻²³.

El papel del MTX en la CU ha sido menos estudiado y con resultados mucho menos esperanzadores. En el único estudio controlado con placebo de que se dispone⁹, se aleatorizó a 67 pacientes con CU refractaria a tratamiento con corticoides y/o inmunosupresores para ser tratados con 12,5 mg/semana de MTX o bien con placebo por vía oral durante 9 meses, sin que se pudieran registrar diferencias significativas en la remisión (evaluada a las 4 semanas) de la enfermedad en ambos grupos. En nuestro estudio, el 74% de los pacientes presentó respuesta a corto plazo y tan solo un 7% alcanzó la remisión. En una revisión sistemática de la literatura (Medline, Embase y Web of Science) publicada en 2010²⁴ se identifican 12 estudios retrospectivos de series de casos realizados hasta la fecha de la eficacia del MTX en CU. Casi todos los estudios, evalúan la eficacia del fármaco en un periodo de tiempo de al menos 6 meses por lo que tenemos pocos datos de la eficacia del mismo a corto plazo. En la mayoría de estos estudios, existe una respuesta al tratamiento en un rango que oscila entre el 30 y el 80% cuando el MTX es aplicado por vía parenteral y a dosis entre 20-25 mg/semana. En todos los estudios publicados hasta el momento se incluye a un número muy pequeño de pacientes tratados con dosis y vía de administración variables y, además, se evalúa la eficacia en diferentes periodos de tiempo, por lo que no se pueden extraer de aquí conclusiones fiables.

En cuanto al tratamiento de mantenimiento de la remisión en la EC está indicado en aquellos pacientes que hayan alcanzado la remisión con éste fármaco. El único estudio controlado con placebo²⁵ del que disponemos, incluye a 76 pacientes (en los cuáles la remisión había sido inducida con 25 mg/semana de MTX por vía intramuscular durante 16-24 semanas) que se aleatorizaron para seguir con MTX a dosis de 15 mg/semana o placebo durante 40 semanas. El 65% de los pacientes que continuaron con MTX permanecieron en remisión frente a un 39% de los pacientes del grupo placebo. Con posterioridad, se han publicado series no controladas^{21, 26}, en las cuáles la tasa de remisión al año oscila en torno al 60%. En todos estos estudios, los pacientes habían alcanzado la remisión con MTX, lo cual puede llevar a un sesgo ya que se puede sobreestimar su eficacia real como tratamiento de mantenimiento en la EC. En nuestro caso, los pacientes que presentaron eficacia a corto plazo con este fármaco (aunque no hubiesen logrado la remisión) continuaron con dosis de mantenimiento de 10-15 mg/semana vía parenteral. En el

Tabla 4. Efectos adversos detectados en los estudios controlados sobre el uso de Metotrexate en la EII (n=465).

		Frecuencia (%)
EA FRECUENTES	Náuseas y vómitos	22,4
	Infecciones	12,7
	Cefalea	8,4
	Alteración de transaminasas	7,5
	Fatiga	5,8
EA POCO FRECUENTES	Artromialgias	4,7
	Dolor abdominal	32,8
	Diarrea	2,8
	Rash cutáneo	2,8
	Estomatitis	2
EA RAROS	Meteorismo	1,7
	Leucopenia	1,5
	Alopecia	1,1
	Parestesias	1,1

caso de la CU no existen estudios sobre el mantenimiento de la remisión con dicho fármaco.

La mayoría de estudios que existen en cuanto a la seguridad del MTX se asocian sobre todo al tratamiento con este fármaco en otras enfermedades como la artritis reumatoide^{10, 11} y la psoriasis^{12, 13}. Es cierto, que en estas enfermedades se utilizan otras dosis y vías de administración a las utilizadas en el caso de la EII. En uno de los estudios que evalúa la seguridad de dicho fármaco en EII¹⁴, se llega a la conclusión que la frecuencia y gravedad de los EA relaciones con el MTX en la EII es relativamente pequeño, requiriendo la suspensión del mismo solo en el 10% de los casos. Los más frecuentes son los gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal...). Otros efectos adversos son la elevación de enzimas hepáticas, efectos sobre el sistema nervioso central, desarrollo de infecciones, cefalea o pneumonitis (Tabla 4).

Dado el carácter antifólico del MTX, se aconseja la administración concomitante de ácido fólico con el objetivo de reducir la toxicidad del fármaco. Aunque no hay datos específicos al respecto en la EII, se han llevado a cabo diversos estudios controlados, en pacientes con artritis reumatoide. Una revisión sistemática y un metaanálisis de éstos indican que la mejor estrategia es el uso de ácido fólico a dosis no superiores a 10 mg/semana¹⁸.

Una complicación que preocupa particularmente en el uso de MTX a largo plazo es la posibilidad de desarrollar fibrosis o cirrosis hepática. En un metaanálisis que incluye 15 estudios²⁷ sobre la hepatotoxicidad del MTX en pacientes con artritis reumatoide o artritis psoriasica (n=636), la probabilidad de desarrollar hepatotoxicidad, según los criterios de Roenigk (Tabla 5) aumentaba con la dosis acumulada del fármaco y en los pacientes consumidores de alcohol (>100 gramos semanales). La probabilidad de desarrollar lesión histológica grave (Roenigk IIIB o IV) fue del 5 y el 20% en los consumidores de <100 g y >100 g de etanol semanales, respectivamente. Por todo esto, se requiere durante el tratamiento con éste fármaco, vigilancia clínica del paciente tras inicio del tratamiento, al mes, 2 meses y entre los 2-4 meses además de control de la función hepática y renal.

En nuestro estudio, alrededor de un 30% de los pacientes presentaron EA que obligaron a la suspensión del fármaco, el más frecuente de ellos la hepatotoxicidad (43%) seguido de la intolerancia digestiva (37%). Ningún paciente desarrolló durante el tratamiento infección ni cáncer.

Hasta el momento, no existen estudios que hayan evaluado factores predictivos de aparición de EA. En el nuestro, no se han podido identificar variables asociadas a mayor riesgo de aparición de EA, aunque, es posible que los

Tabla 5. Criterios de Roenigk para la hepatotoxicidad inducida por Metotrexate.

GRADO	HISTOLOGÍA
I	Normal; esteatosis leve, anisonucleosis o inflamación del espacio porta
II	Esteatosis moderada a grave, anisonucleosis, aumento de los espacios porta, necrosis
IIIA	Fibrosis leve (septos fibrosos que se insinúan en el lobulillo)
IIIB	Fibrosis moderada o grave
IV	Cirrosis

pacientes con una evolución más tórpida y antecedentes de corticorefractariedad, puedan presentar mayor riesgo en la aparición de dichos EA, quizás porque sean pacientes más graves y con una peor evolución de la enfermedad.

No hay que despreciar el potencial teratógeno incuestionable del MTX. Por ello, todos los pacientes, tanto varones como mujeres, en edad fértil deben usar un método anticonceptivo eficaz mientras estén usando el fármaco, que se aconseja suspender en los pacientes con deseos de descendencia, al menos 3 meses antes de la concepción⁸.

Conclusiones

Como conclusiones, podemos deducir que el tratamiento con MTX en nuestro estudio, se ha mostrado como una alternativa válida para inducir la respuesta a corto plazo tanto en pacientes con EC como CU corticodependientes e intolerantes o con EA las tiopurinas. La eficacia a largo plazo, ha sido aceptable ya que un gran porcentaje de los pacientes no ha presentado RCS tras el inicio del tratamiento con MTX. Aún a pesar de estos resultados y de su bajo coste, sigue siendo una alternativa controvertida fundamentalmente por su toxicidad. Se trata de un estudio retrospectivo y en el cuál se ha incluido a un número pequeño de pacientes, lo cual puede conllevar sesgos y es probable que falten algunos datos que pudieran ser de interés, por lo que se necesitaría incluir a un mayor número de pacientes y realizar nuevos estudios para poder obtener resultados estadísticamente significativos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ansari A, Hassan C, Duley J, et al. Thiopurine methyltransferase activity and the use of azathioprine in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16(10): 1743-50.
2. Nos P, Domenech E. Apheresis in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol* 2009; 32(7): 509-18.
3. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis* 2010; 4(1): 28-62.
4. Travis SP, Stange EF, Lemann M, et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohns Colitis* 2008; 2(1): 24-62.
5. Kozarek RA, Patterson DJ, Gelfand MD, Botoman VA, Ball TJ, Wilske KR. Methotrexate induces clinical and histologic remission in patients with refractory inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med* 1989; 110(5): 353-6.
6. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 1995; 332: 292-7.
7. Oren R, Moshkowitz M, Odes S, et al. Methotrexate in chronic active Crohn's disease: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Am J Gastroenterol* 1997; 92(12): 2203-9.
8. Arora S, Katkov W, Cooley J, et al. Methotrexate in Crohn's disease: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hepato-gastroenterology* 1999; 46(27): 1724-9.

9. Oren R, Arber N, Odes S, et al. Methotrexate in chronic active ulcerative colitis: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Gastroenterology* 1996; 110(5): 1416-21.
10. Kremer JM, Lee JK. A long-term prospective study of the use of methotrexate in rheumatoid arthritis. Update after a mean of fifty-three months. *Arthritis Rheum* 1988; 31(5): 577-84.
11. Kremer JM, Alarcon GS, Lightfoot RW, Jr., et al. Methotrexate for rheumatoid arthritis. Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. American College of Rheumatology. *Arthritis Rheum* 1994; 37(3): 316-28.
12. Roenigk HH, Jr., Auerbach R, Maibach H, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate in psoriasis: consensus conference. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38(3): 478-85.
13. Wollina U, Stander K, Barta U. Toxicity of methotrexate treatment in psoriasis and psoriatic arthritis—short- and long-term toxicity in 104 patients. *Clin Rheumatol* 2001; 20(6): 406-10.
14. Schroder O, Stein J. Low dose methotrexate in inflammatory bowel disease: current status and future directions. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(3): 530-7.
15. Juillerat P, Pittet V, Felley C, et al. Drug safety in Crohn's disease therapy. *Digestion* 2007; 76(2): 161-8.
16. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006; 55(6): 749-53.
17. Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi FA, Belaiche J. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut* 2001; 49(6): 777-82.
18. Ortiz Z, Shea B, Suarez Almazor M, Moher D, Wells G, Tugwell P. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2): CD000951.
19. Pierik M, Rutgeerts P, Vlietinck R, Vermeire S. Pharmacogenetics in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12(23): 3657-67.
20. Vandeputte L, D'Haens G, Baert F, Rutgeerts P. Methotrexate in refractory Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 1999; 5(1): 11-5.
21. Lemann M, Zenjari T, Bouhnik Y, et al. Methotrexate in Crohn's disease: long-term efficacy and toxicity. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(7): 1730-4.
22. Chong RY, Hanauer SB, Cohen RD. Efficacy of parenteral methotrexate in refractory Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15(1): 35-44.
23. Soon SY, Ansari A, Yaneza M, Raouf S, Hirst J, Sanderson JD. Experience with the use of low-dose methotrexate for inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16(9): 921-6.
24. Herfarth HH, Osterman MT, Isaacs KL, Lewis JD, Sands BE. Efficacy of methotrexate in ulcerative colitis: failure or promise. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16(8): 1421-30.
25. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342(22): 1627-32.
26. Fraser AG, Morton D, McGovern D, Travis S, Jewell DP. The efficacy of methotrexate for maintaining remission in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16(4): 693-7.
27. Whiting-O'Keefe QE, Fye KH, Sack KD. Methotrexate and histologic hepatic abnormalities: a meta-analysis. *Am J Med* 1991; 90(6): 711-6.