



## PROGRESOS EN GASTROENTEROLOGÍA

### Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) sobre el uso de metotrexato en la enfermedad inflamatoria intestinal



Fernando Gomollón<sup>a,\*</sup>, Saioa Rubio<sup>b</sup>, Mara Charro<sup>c</sup>, Santiago García-López<sup>d</sup>, Fernando Muñoz<sup>e</sup>, Javier P. Gisbert<sup>f</sup> y Eugeni Domènech<sup>g</sup>, en representación de GETECCU

<sup>a</sup> Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, IIS Aragón, España Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD)

<sup>b</sup> Servicio de Aparato Digestivo, Hospital de Navarra, Pamplona España

<sup>c</sup> Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Royo Villanova, Zaragoza España

<sup>d</sup> Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

<sup>e</sup> Servicio de Aparato Digestivo, Hospital de León, León España

<sup>f</sup> Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de la Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IP), Madrid España, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD)

<sup>g</sup> Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona España, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD)

Recibido el 12 de septiembre de 2014; aceptado el 9 de octubre de 2014

Disponible en Internet el 13 de noviembre de 2014

#### PALABRAS CLAVE

Metotrexato;  
Enfermedad de Crohn;  
Colitis ulcerosa;  
Inmunosupresión.

**Resumen** El metotrexato es un inmunosupresor que puede ser útil en diversos escenarios clínicos en las enfermedades inflamatorias intestinales. En este artículo se revisa la evidencia disponible en enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, estableciéndose unas recomendaciones generales para su uso en la práctica diaria. Aunque los datos son limitados, muy probablemente el metotrexato se infrutiliza en las enfermedades inflamatorias intestinales porque se infraestima su eficacia y se sobrestima su toxicidad. Tanto para la inducción de la remisión como para el mantenimiento de la misma, utilizado a la dosis adecuada, el metotrexato resulta útil en la enfermedad de Crohn. Coadministrado con los biológicos disminuye su inmunogenidad, con lo que potencialmente puede mejorar la respuesta a largo plazo. Aunque los estudios publicados son escasos, es muy posible que sea también un fármaco útil en la colitis ulcerosa. Aunque puede asociarse con mielotoxicidad, y toxicidad hepática, es un fármaco razonablemente tolerado incluso a largo plazo.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. y AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [fgomollon@gmail.com](mailto:fgomollon@gmail.com) (F. Gomollón).

**KEYWORDS**

Methotrexate;  
Crohn's disease;  
Ulcerative colitis;  
Immunosuppression

**Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on the use of methotrexate in inflammatory bowel disease**

**Abstract** Methotrexate is an immunosuppressant that may be useful in several clinical scenarios in inflammatory bowel disease. In this article, we review the available evidence in Crohn's disease and ulcerative colitis and establish general recommendations for its use in clinical practice. Although the available data are limited, it is very likely that methotrexate is underused because its effectiveness is underestimated and its toxicity is overestimated. Both in induction therapy and in maintenance of remission, methotrexate is useful in Crohn's disease. When prescribed in combination with biologic agents, immunogenicity is less frequent and consequently long-term response could potentially be improved. There are few published studies, but several data suggest that methotrexate could also be useful in ulcerative colitis. Although myelotoxicity and liver toxicity are well known risks, methotrexate is a drug that is well tolerated in many patients, even in the long term.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. and AEEH y AEG. All rights reserved.

**Introducción**

Aunque originalmente diseñado como un antineoplásico, el metotrexato (MTX) se ha convertido en el fármaco modificador de la evolución de la enfermedad de referencia en la artritis reumatoide (AR) y se usa comúnmente en otras enfermedades inmunológicas, como la psoriasis<sup>1,2</sup>. Su mayor limitación residía en las dudas sobre su seguridad a largo plazo, por lo que cuando en algunos estudios se demostró una reducción de la mortalidad global en la AR<sup>3</sup>, tal vez por beneficios cardiovasculares<sup>4</sup>, se afianzó su posición en los algoritmos terapéuticos. Tras la aparición de los agentes biológicos se convirtió en el fármaco de referencia en muchos estudios en AR, en parte porque su sinergia con los nuevos fármacos conllevaba a una eficacia mayor, muy relevante desde el punto de vista clínico<sup>5,6</sup>. Tras un uso muy esporádico desde la década de los 60 del siglo pasado, el primer estudio importante en enfermedad inflamatoria intestinal se publicó en 1989<sup>7</sup>. Desde entonces, y a pesar de llevarse a cabo algunos estudios controlados y observacionales que confirmaron su efectividad en el tratamiento de la enfermedad de Crohn (EC) activa y en la prevención de las recaídas de la misma entidad, su uso en la práctica en gastroenterología se ha extendido mucho menos que en reumatología: así en una serie reciente italiana de más de 5.000 pacientes solo un 2% de los pacientes recibía MTX<sup>8</sup>. El miedo a la toxicidad hepática, la necesidad de uso parenteral, y las dudas sobre su tolerancia digestiva son algunos factores que, tal vez, explican en parte su escasa utilización en las enfermedades inflamatorias intestinales (EII). El propósito de este documento es, precisamente, facilitar el conocimiento más reciente sobre este fármaco ya que puede ser de utilidad en numerosos escenarios clínicos en las EII, y de hecho se ha planteado que probablemente esté infrautilizado, pudiendo beneficiar a segmentos más amplios de pacientes<sup>9,10</sup>.

**Evidencia sobre el uso de metotrexato en las enfermedad inflamatoria intestinal****Mecanismo de acción**

El MTX fue desarrollado como un agente antifólico, pero no hay una evidencia clara de que esta acción sea de

importancia en la AR, la enfermedad en la que más ha sido estudiado<sup>1</sup>. El metabolismo del fármaco resulta en la aparición en los tejidos de poliglutamatos de metotrexato, moléculas que persisten durante días e incluso semanas en los tejidos, que tienen efectos metabólicos que resultan en la acumulación tisular de adenosina, que puede tener efectos antiinflamatorios<sup>2</sup>, algo que se ha probado puede suceder en humanos. Si la acción dependiera, al menos en parte, de estos metabolitos, se podría explicar cómo el efecto del fármaco es lento y acumulativo, ya que solo 24 horas después de su administración la molécula original ya no es detectable en el organismo<sup>2</sup>. De hecho, existen variaciones interindividuales en el metabolismo de los poliglutamatos que podrían explicar la resistencia al fármaco en algunos pacientes<sup>11</sup>. Los efectos del MTX sobre la adenosina podrían ser también de importancia en su toxicidad, porque la adenosina podría estar implicada en la fibrosis hepática<sup>12-14</sup>. Algunos estudios recientes sugieren que podrían identificarse factores genéticos individuales que podrían ayudar a predecir la respuesta al MTX en la AR<sup>15</sup> o en la AR juvenil<sup>16</sup>, o también la toxicidad hepática<sup>17</sup>. Sin embargo, la capacidad de predicción individual no se ha demostrado, y son datos que no se han confirmado en las EII por el momento<sup>18</sup>.

**Eficacia**

En la inducción a la remisión en la EC disponemos de una reciente revisión Cochrane<sup>19</sup> que ha sido actualizada mientras se escribía este manuscrito<sup>20</sup>, que se fundamenta sobre todo en dos ensayos clínicos de referencia realizados en los años 90<sup>21,22</sup>. En el primero de ellos se demostró que el MTX es superior al placebo en pacientes corticodependientes, utilizando una dosis de 25 mg semanales intramusculares, en mantener la enfermedad clínicamente inactiva mientras se reducía la dosis de corticoides. Así, se mantuvieron en remisión pudiendo retirar los corticoides un 40% de pacientes frente a un 19% de controles en un período de 16 semanas. Los autores sugerían un efecto mayor en los pacientes que habían recibido en las semanas anteriores dosis más altas de corticoides pero con los datos del estudio, muy limitados en número, y tratándose de un análisis post hoc no es

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3287667>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3287667>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)