



Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día

www.elsevier.es/eii



REVISIÓN

Metotrexato en la enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica

V.M. Navas-López^{a,b,*}, N. Ramos-Rueda^{b,c}, G. Pujol-Muncunill^d y J. Martín de Carpi^d

^a Unidad de Gastroenterología y Nutrición Infantil, Hospital Materno Infantil, Málaga, España

^b Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Málaga, España

^c Facultad de Medicina, Universidad de Navarra, Pamplona, España

^d Unidad para el Cuidado Integral de la EII-P (UCIEII-P), Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona, España

Recibido el 19 de septiembre de 2016; aceptado el 9 de diciembre de 2016

PALABRAS CLAVE

Metotrexato;
Niños;
Enfermedad inflamatoria intestinal;
Colitis ulcerosa;
Enfermedad de Crohn

Resumen A raíz de la notificación por parte de la FDA del riesgo de linfoma hepatoesplénico de células T con el uso de tiopurínicos se ha constatado una tendencia creciente de la prescripción de metotrexato (MTX) en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) pediátrica, llegando a ser el inmunomodulador de primera línea hasta en el 60% de los casos en 2010. El mecanismo de acción del MTX en la EII y en enfermedades reumatológicas es actualmente desconocido, pero no parece que sea exclusivamente por la inhibición del metabolismo de los folatos. Los efectos secundarios (náuseas/vómitos, hipertransaminasemia, leucopenia y trombocitopenia) del tratamiento con MTX constituyen el factor que más ha condicionado su empleo generalizado en la EII pediátrica. El propósito de esta revisión es describir los aspectos farmacológicos del MTX, revisar su eficacia en la enfermedad de Crohn y en la colitis ulcerosa pediátrica tanto en mono como en comboterapia, y poner en relieve los aspectos más importantes en cuanto a efectos secundarios y su manejo.

© 2016 Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Methotrexate;
Children;
Inflammatory bowel disease;
Ulcerative colitis;
Crohn's disease

Methotrexate in paediatric inflammatory bowel disease

Abstract Following the notification from the FDA on the risk of hepatosplenic T-cell lymphoma after using thiopurines, it has found a growing trend of prescribing MTX in paediatric inflammatory bowel disease, becoming the first-line immunomodulator in up to 60% of PIBD patients in 2010. The basic mechanism of action by which MTX acts in IBD and rheumatologic diseases is currently unknown, but it seems not to be exclusively by inhibiting the metabolism of folates. Side effects (nausea/vomiting, hypertransaminasaemia, leukopenia and thrombocytopenia) of

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: victor.navas@gmail.com (V.M. Navas-López).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eii.2016.12.003>

1696-7801/© 2016 Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: Navas-López VM, et al. Metotrexato en la enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica. *Enferm inflam intest dia.* 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eii.2016.12.003>

treatment with MTX are currently the major factor that has conditioned the widespread use of MTX in PIBD. The purpose of this manuscript is to describe the pharmacological aspects of MTX, review the effectiveness of MTX in paediatric CD and UC in both mono and combination therapy, and highlight the most important aspects in terms of side effects and their management.

© 2016 Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU).
Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Recuerdo histórico

La investigación en el campo de la nutrición antes y durante la Segunda Guerra Mundial identificó un factor presente en las verduras de hoja verde con un importante efecto en la función de la médula ósea¹. Lucy Wills se trasladó a Bombay para estudiar la anemia megaloblástica en embarazadas que trabajaban en la industria textil. Esta anemia era más frecuente en mujeres de poblaciones pobres con dietas deficientes en proteínas, frutas y verduras. Wills describe que la anemia megaloblástica de estas embarazadas se corregía con *Marmite*, un extracto de levadura rico en ácido fólico^{2,3}. El ácido fólico se aisló de la espinaca en 1941 y fue sintetizado por primera vez en 1943. Tras la demostración por parte de Farber, Heinle y Welch que estimulaba la proliferación celular en pacientes con leucemia linfoblástica aguda, Farber, en colaboración con Harriett Kille y Yellapragada Subbarow, de los laboratorios Lederle, desarrollaron unos análogos del ácido fólico que fueron de hecho antagonistas del ácido fólico, aminopterina primero y ametopterina (metotrexato [MTX]) con posterioridad, que fueron probados con éxito en niños con leucemia linfoblástica aguda⁴. Debido a su toxicidad cuando era empleado como quimioterápico, el MTX, a dosis altas, nunca fue utilizado para el tratamiento de enfermedades crónicas inflamatorias. No obstante, dosis bajas de MTX fueron utilizadas con éxito en psoriasis, artritis psoriásica y artritis reumatoide a finales de los años cincuenta y principios de los sesenta⁵. Kozarek et al.⁶ son los primeros en publicar los resultados del tratamiento con MTX intramuscular en adultos con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) refractaria, publicándose casi una década después el primer estudio del uso de MTX en niños⁷. El propósito de esta revisión es describir los aspectos farmacológicos del MTX, revisar la eficacia del MTX en la enfermedad de Crohn (EC) y en la colitis ulcerosa (CU) pediátrica tanto en mono como en comboterapia, y poner en relieve los aspectos más importantes en cuanto a efectos secundarios y su manejo.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción fundamental por el que el MTX actúa en la EII y en enfermedades reumatológicas es actualmente desconocido, pero no parece que sea exclusivamente por la inhibición del metabolismo de los folatos^{8,9}. La vida media del MTX es corta (6-8 h), y hasta el 80% de la dosis administrada es excretada en forma de MTX intacto por la orina. La farmacocinética del MTX es menos predecible en niños comparado con los adultos: la absorción oral varía del 23

al 95% después de una dosis de 20 mg/m² y la variabilidad interindividual en niveles pico y en el tiempo hasta alcanzar concentraciones máximas oscila entre 0,67 y 4 h. La absorción oral es saturable y la biodisponibilidad disminuye cuando se incrementan las dosis. Una dosis de 7,5 mg/m² de MTX administrada por vía oral (v.o.) o subcutánea (s.c.) en 6 niños no mostró diferencias en concentración máxima ni en las áreas bajo la curva, aunque la biodisponibilidad de 40 mg/m² administrados por v.o. fue menor de la mitad de la alcanzada por la misma dosis por vía s.c. La absorción intramuscular del MTX es, por lo general, completa con concentraciones pico alcanzadas dentro de los 30-60 min tras la administración. El 35% del MTX está unido a proteínas plasmáticas (incluida la albúmina) pero rápidamente pasa al interior de la célula donde experimenta un proceso de glutamilación y es almacenado en forma de poliglutamatos que atraviesan con dificultad las membranas celulares motivo por el que queda retenido durante un tiempo prolongado a nivel intracelular. El MTX penetra en las células a través de 3 sistemas diferentes: 1) transportador de folato reducido (RFC; gen SLC19A1): este receptor presenta una mayor afinidad por el MTX que por otros folatos naturales y está ampliamente distribuido por células del organismo; 2) receptores específicos de folatos (FR), de los que existen 3 tipos: FR α (expresado en células tumorales), FR β (expresado en macrófagos activados) y FR γ (expresado en células de extirpe hematopoyética), y 3) a nivel de las células intestinales, además del RFC se expresa el transportador de folato acoplado a protones (PCFT; gen SLC46A1), transportador de alta afinidad, expresado en membrana apical del enterocito y dependiente de pH ácido^{5,9-11}.

Los poliglutamatos son capaces de interferir en diversas rutas metabólicas, dependientes del folato, responsables de la síntesis de purinas y pirimidinas, moléculas esenciales para la síntesis de ADN y ARN. La principal ruta inhibida, y responsable de los efectos antiproliferativos del MTX, es la de la dihidrofolato reductasa (DHFR). El MTX también es responsable de la inhibición de la metilación de la homocisteína a metionina impidiendo la formación de S-adenosil-metionina, esencial para la metilación del ADN, ARN, aminoácidos, proteínas y fosfolípidos. Finalmente el MTX inhibe a la aminoimidazol-carboxiamidáribotidetransformilasa (AICAR-transformilasa), que condiciona la acumulación del aminoimidazol-carboxiamidáribotide (AICAR), que es capaz de inhibir la adenosindeaminasa y la AMP-deaminasa, favoreciendo la acumulación de adenosina-5-monofosfato y adenosina con importantes efectos antiinflamatorios e inmunorreguladores inhibiendo la proliferación linfocitaria y la síntesis de citoquinas proinflamatorias (tabla 1).

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8725585>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8725585>

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