

El metotrexato en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal

ANTONIO LÓPEZ-SAN ROMÁN^a, GEMMA PLAZA^a Y SILVIA RODRÍGUEZ^b

^aServicio de Gastroenterología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

^bServicio de Reumatología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.



Áxel Oliveres

El tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal se basa en el empleo secuencial de una serie de fármacos y medidas terapéuticas. Los esteroides ocupan un lugar central, tanto que las situaciones de refractariedad y dependencia a estos definen situaciones específicas. Si bien los inmunodepresores tiopurínicos son de uso frecuente en este contexto, otros fármacos pueden ser de gran ayuda, entre ellos el metotrexato.

Puntos clave

- El metotrexato es eficaz como tratamiento de inducción de la remisión en la enfermedad de Crohn dependiente de esteroides, y debe emplearse a dosis altas (20-25 mg semanales) y por vía parenteral; probablemente, es la primera alternativa en personas que no toleran o que se muestran refractarias a la azatioprina/6-mercaptopurina.
- En pacientes que responden al tratamiento, puede usarse como mantenedor de la remisión.
- En el caso de la colitis ulcerosa, los datos son aún conflictivos y se precisan más estudios.
- No deben olvidarse las precauciones elementales: debe tenerse presente la alta teratogenicidad del fármaco, la necesidad de asociar ácido fólico al tratamiento y de realizar un seguimiento clínico y analítico del paciente a intervalos regulares.

Metotrexato. Características y modo de empleo

El metotrexato (MTX) es un análogo del ácido fólico que inhibe la dihidrofolato reductasa y otras enzimas. Su acción antiinflamatoria resulta de otros efectos diferentes, entre los que destaca el bloqueo de los receptores de adenosina en diversas líneas celulares¹ y, sobre todo, su efecto proapoptótico². Es posible administrarlo por vía oral o parenteral. La vía oral se ha asociado a mayores efectos adversos digestivos, en forma de diarrea y dispepsia hasta en un 25%³, y a absorción errática^{1,4}; de las vías parenterales, la subcutánea parece que es la que el paciente acepta mejor. Recientemente, se ha comercializado en jeringas precargadas. La dosis semanal total, que en el caso de la EII está en torno a los 15-25 mg, se suele administrar en dosis única una vez a la semana: esto favorece la dosificación y la adhesión al tratamiento y mejora la tolerancia digestiva y, quizá, hepática. Los valores eritrocitarios estables se alcanzan tras 6-8 semanas de tratamiento parenteral⁵. La excreción renal explica la mayor toxicidad en insuficiencia renal, y es preciso tener cuidado al administrar conjuntamente drogas como cotrimoxazol, acetilsalicilato y otros antiinflamatorios.

Durante el tratamiento con MTX es preciso aportar los suplementos de ácido fólico necesarios (5 mg, 24 h después de la dosis semanal)¹.

Sus efectos adversos¹ determinan la retirada del fármaco en el 10-15% de los casos e incluyen: dispepsia, diarrea (más frecuentes en tratamientos orales), infecciones, alteración en pruebas hepáticas, toxicidad hepática acumulativa, neumonitis por hipersensibilidad y depresión medular (potenciada en la insuficiencia renal, el cotratamiento con antifolatos como el cotrimoxazol, y la depleción de fólico frecuente en la EII). En la administración prolongada, debe vigilarse la aparición de osteoporosis⁶. Es un potente teratógeno y abortivo, y su uso está vedado en gestantes y en mujeres en edad fértil que no se comprometan a usar un medio anticonceptivo eficaz.

El seguimiento del tratamiento con MTX debe incluir hemograma, pruebas hepáticas y creatinina¹; por ejemplo, 4 controles semanales, 4 mensuales y luego cada 3 meses⁷.

El metotrexato en la enfermedad de Crohn

Inducción de la remisión

Es la principal indicación de este fármaco en este contexto. Hay una revisión sistemática⁸ en enfermedad de Crohn (EC) crónica refractaria. En esta revisión, se identifica 3 ensayos clínicos con método adecuado, sobre pacientes con EC activa, y se toma como objetivo primario lograr la suspensión de los esteroides a las 16 semanas. En 2 de ellos^{9,10}, no se encuentra diferencia entre el grupo placebo y el grupo de tratamiento con 12,5-5 mg de MTX oral por semana. En el tercer estudio¹¹, en el que la dosis fue mayor (25 mg semanales) y por vía intramuscular (i.m.), las remisiones fueron más altas en el grupo de tratamiento ($p = 0,025$). La conclusión evidente de los revisores es que el MTX es útil en la inducción de remisión en la EC activa, pero sólo a dosis altas (25 mg) y por vía parenteral. Tiene efectos adversos más frecuentes que en el grupo placebo, pero no graves.

Mantenimiento de la remisión

Hay datos iniciales que, en general, indican que en pacientes en los que la remisión se consigue con MTX, esta misma droga mantiene la inactividad clínica¹²⁻¹⁴. En un ensayo controlado¹⁵ se enfrentó MTX a dosis de 15 mg semanal i.m. a placebo en el mantenimiento de la remisión conseguida con 25 mg de MTX, y se encontró que, a las 40 semanas, la tasa de pacientes en remisión en el grupo de tratamiento era del 65%, frente a un 39% del grupo placebo (reducción absoluta de riesgo de 26,1%, intervalo de confianza del 95%, 4,4-47,8).

En resumen, con datos escasos, se puede concluir que el tratamiento de mantenimiento con MTX es posible en los pacientes en los que la remisión se haya conseguido por este método, aunque las dosis y la vía de administración no están aún claras.

El metotrexato asociado a infliximab

El efecto proapoptótico del MTX² lo hace atractivo en el mantenimiento del efecto de infliximab¹⁶. Esto es común en las enfermedades reumatológicas, aunque en gastroenterología se prefiere los inmunodepresores tiopurínicos (azatioprina o 6-mercaptopurina). Las dosis de MTX a emplear no están claras, pero al tratarse de una situación de mantenimiento, probablemente basten 15 mg semanales por vía parenteral.

El metotrexato en la colitis ulcerosa

En un estudio preliminar¹⁷ se determinó que la administración de 25 mg semanales de MTX i.m. conseguía inducir la remisión en pacientes con colitis ulcerosa (CU); seguidamente, el empleo de dosis más bajas por vía oral mantuvo a los pacientes en remisión. Sin embargo, en el mismo estudio se señala que, a diferencia de lo observado en la EC, este tratamiento no consiguió la remisión endoscópica e histológica¹⁷.

En otra serie corta y no controlada, se observó también una tasa de respuesta completa en el 60% en pacientes con CU refractaria tratados con 12,5 mg semanales de MTX i.m.¹⁸. En un estudio en que se comparó MTX e inmunodepresores tiopurínicos, el MTX mostró cierta eficacia en la CU, pero menor que la de la azatioprina o 6-mercaptopurina¹³.

Sin embargo, en un ensayo clínico controlado posterior¹⁹ se enfrentó MTX oral, a dosis de 12,5 mg semanales, a placebo, y no fue posible demostrar eficacia alguna en el tratamiento de inducción ni en el mantenimiento de la CU refractaria. Aunque esto parece cerrar la polémica, algunos autores³ opinan que la dosis y la vía empleadas en este ensayo clínico fueron inadecuadas y sostienen que el papel del MTX en la CU precisa que se reevalúe utilizando dosis mayores y por vía parenteral.

En España, el tratamiento de la CU no se incluye en la ficha técnica del MTX, por lo que, en todo caso, debería emplearse a partir de una solicitud previa de uso compasivo. Después de observar este condicionante legal, quizá el MTX, a dosis de inducción de 25 mg por vía subcutánea, puede ser útil en los pocos pacientes con CU corticodependiente en los que los inmunodepresores tiopurínicos hayan fracasado²⁰, y que desean intentar algún medio no quirúrgico de control de su enfermedad.

Nuevos datos sobre la toxicidad hepática acumulativa del metotrexato

En los servicios de aparato digestivo se recibe, con cierta frecuencia, a pacientes bajo tratamiento con MTX, en los que se desea evaluar la realización de una biopsia hepática para detectar fibrosis hepática o cirrosis. Clásicamente, se indicaba biopsia por encima de unos 1.500 mg de dosis acumulada o de 2 años de tratamiento¹. Este efecto tóxico parece estar influenciado por la enfermedad de base, y es más frecuente, por ejemplo, en pacientes con psoriasis. La alteración de las pruebas de función hepática no predice la gravedad de los cambios histológicos²¹, y es conocido el efecto deletéreo de la asociación a otros hepatotóxicos (virus, esteatosis diabética, alcohol). Un estudio específico acerca de la toxicidad hepática del MTX, en 32 pacientes con EII que habían recibido una dosis acumulada de MTX superior a 1.500 mg administrados a lo largo de una media de 2 años²¹, mostró que el 95% de los pacientes tuvo fibrosis mínima (grados I y II de Roenigk), y sólo uno, fibrosis avanzada. Los autores no recomiendan las biopsias de rutina en pacientes con estas características, y sí recomiendan extremar la idoneidad de la indicación en presencia de otros hepatotóxicos.

Conclusiones

En resumen, podemos concluir que el tratamiento con el MTX es eficaz y razonablemente seguro en la inducción de la remisión en la EC dependiente de esteroides, situación en la que debe emplearse a dosis altas (20-25 mg semanales) y por vía parenteral. Los datos en el mantenimiento de la remisión en la propia EC son aún escasos, pero probablemente deba emplearse como tratamiento de mantenimiento en los pacientes en los que se haya usado como inductor de la remisión. Tanto en uno como en otro caso, el lugar del MTX es probablemente en pacientes refractarios o intolerantes a inmunodepresores tiopurínicos (azatioprina y 6-mercaptopurina), que actualmente son fármacos de elección en este contexto. Sería deseable disponer de más información sobre su uso a largo plazo y su uso combinado con otros fármacos, particularmente el infliximab. El papel en el tratamiento de la CU está menos claro, por lo que se precisan más estudios clínicos.

Bibliografía



- Importante ●● Muy importante
- Ensayo clínico controlado

1. ● Schroder O, Stein J. Low dose methotrexate in inflammatory bowel disease: current status and future directions. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:530-7.
2. Phillips DC, Woollard KJ, Griffiths HR. The anti-inflammatory actions of methotrexate are critically dependent upon the production of reactive oxygen species. *Br J Pharmacol.* 2003;138:501-11.

3. Kozarek RA. Methotrexate and ulcerative colitis: wrong drug? Wrong dose? Or wrong disease? *Gastroenterology.* 1996;110:1652-6.
4. Kurnik D, Loebstein R, Fishbein E, Almog S, Halkin H, Bar-Meir S, et al. Bioavailability of oral vs. subcutaneous low-dose methotrexate in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18:57-63.
5. Egan LJ, Sandborn WJ, Mays DC, Tremaine WJ, Fauq AH, Lipsky JJ. Systemic and intestinal pharmacokinetics of methotrexate in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Pharmacol Ther.* 1999;65:29-39.
6. Buchman AL. Metabolic bone disease in inflammatory bowel disease. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2002;5:173-80.
7. ● Cunliffe RN, Scott BB. Review article: monitoring for drug side-effects in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:647-62.
8. ●● Alfidhli AA, McDonald JW, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;1:CD003459.
9. Arora S, Katkov W, Cooley J, Kemp JA, Johnston DE, Schapiro RH, et al. Methotrexate in Crohn's disease: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology.* 1999;30:1724-9.
10. Oren R, Moshkowitz M, Odes S, Becker S, Keter D, Pomeranz V, et al. Methotrexate in chronic active Crohn's disease: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:2203-9.
11. ● Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, 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.
12. 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;16:693-7.
13. Mate-Jiménez J, Hermida C, Cantero-Perona J, Moreno-Otero R. 6-mercaptopurine or methotrexate added to prednisone induces and maintains remission in steroid-dependent inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000;12:1227-33.
14. Lemann M, Zenzari T, Bouhnik Y, Cosnes J, Mesnard B, Rambaud JC, et al. Methotrexate in Crohn's disease: long-term efficacy and toxicity. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:1730-4.
15. ● Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Stenihart H, 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;342:1627-32.
16. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2004;126:1593-610.
17. 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;110:353-6.
18. Paoluzi OA, Pica R, Marcheggiano A, Crispino P, Iannoni C, et al. Azathioprine or methotrexate in the treatment of patients with steroid-dependent or steroid-resistant ulcerative colitis: results of an open-label study on efficacy and tolerability in inducing and maintaining remission. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:1751-9.
19. Oren R, Arber N, Odes S, Moshkowitz M, Keter D, Pomeranz I, et al. Methotrexate in chronic active ulcerative colitis: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Gastroenterology.* 1996;110:1416-21.
20. López-San Román A, Bermejo F, Carrera E, García-Plaza A. Efficacy and safety of thiopurinic immunomodulators (azathioprine and mercaptopurine) in steroid-dependent ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20:161-6.
21. ● Te HS, Schiano TD, Kuan SF, Hanauer SB, Conjeevaram HS, Baker AL. Hepatic effects of long-term methotrexate use in the treatment of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:3150-6.

Bibliografía recomendada

Alfidhli AA, McDonald JW, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;1:CD003459.

Revisión Cochrane sobre el papel del metotrexato en la enfermedad de Crohn.

Cunliffe RN, Scott BB. Review article: monitoring for drug side-effects in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:647-62.

Guía terapéutica que nos indica cómo administrar medicaciones con toxicidad significativa en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, 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.

Ensayo clínico controlado de correcto diseño, que evalúa el uso de metotrexato en la enfermedad de Crohn.

Schroder O, Stein J. Low dose methotrexate in inflammatory bowel disease: current status and future directions. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:530-7.

Se trata de una revisión concisa de la utilidad del fármaco en la enfermedad inflamatoria intestinal, y contiene información acerca de éste, muy útil para los que no suelen emplearlo.