



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^{a,*}, Saioa Rubio^b, Mara Charro^c, Santiago García-López^d, Fernando Muñoz^e, Javier P. Gisbert^f y Eugeni Domènech^g, en representación de GETECCU

^a 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)

^b Servicio de Aparato Digestivo, Hospital de Navarra, Pamplona España

^c Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Royo Villanova, Zaragoza España

^d Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^e Servicio de Aparato Digestivo, Hospital de León, León España

^f 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)

^g 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 infrautiliza 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 (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^{1,2}. 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 AR³, tal vez por beneficios cardiovasculares⁴, 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^{5,6}. 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 1989⁷. 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 MTX⁸. 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^{9,10}.

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 estudiado¹. 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 antiinflamatorios², 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 organismo². De hecho, existen variaciones interindividuales en el metabolismo de los poliglutamatos que podrían explicar la resistencia al fármaco en algunos pacientes¹¹. Los efectos del MTX sobre la adenosina podrían ser también de importancia en su toxicidad, porque la adenosina podría estar implicada en la fibrosis hepática¹²⁻¹⁴. Algunos estudios recientes sugieren que podrían identificarse factores genéticos individuales que podrían ayudar a predecir la respuesta al MTX en la AR¹⁵ o en la AR juvenil¹⁶, o también la toxicidad hepática¹⁷. Sin embargo, la capacidad de predicción individual no se ha demostrado, y son datos que no se han confirmado en las EII por el momento¹⁸.

Eficacia

En la inducción a la remisión en la EC disponemos de una reciente revisión Cochrane¹⁹ que ha sido actualizada mientras se escribía este manuscrito²⁰, que se fundamenta sobre todo en dos ensayos clínicos de referencia realizados en los años 90^{21,22}. 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

posible afirmar que realmente existe esa diferencia²¹. Estos resultados son difícilmente comparables con los estudios actuales en enfermedad aguda, donde se utiliza habitualmente como criterio no el mantenimiento de la respuesta o remisión, sino su obtención. En el segundo estudio (continuación del anterior) se comprobó que en aquellos pacientes que habían mantenido durante 16 semanas la remisión con MTX, una dosis semanal de 15 mg por vía parenteral conseguía mantener la remisión mejor que placebo en un período de 40 semanas de observación^{22,23}. Estos datos se han corroborado en numerosos estudios observacionales²⁴⁻²⁶, tanto en población adulta^{25,27-29} como pediátrica³⁰⁻³³ en la EC. La cuestión de la dosis es, probablemente, muy importante ya que incluso en la AR en la que tradicionalmente se utilizan dosis menores, parece que se pueden mejorar la eficacia en algunos con 25 o incluso hasta 40 mg semanales, al tiempo que en la EC los estudios con dosis menores no han mostrado eficacia de forma consistente¹⁹; por el contrario cuando en la EC se utilizan dosis bajas como en el estudio de Oren³⁴, no se obtienen mejores resultados que con placebo, como también ocurre en otros ensayos³⁵. Es más, en el estudio de Feagan, cuando se perdía la respuesta con 15 mg/semana, la reintroducción de 25 mg/semana recuperaba la respuesta en la mayoría²². Como ocurre con otros fármacos en las EII una importante limitación es la pérdida de eficacia que es muy frecuente y que hace que a largo plazo solo una proporción de pacientes mantienen la respuesta, como algo menos de un tercio en un estudio a tres años²⁶ o un quinto en otro estudio a cinco años²⁸.

Más allá de estos escenarios, básicamente aquellos pacientes con una EC corticodependiente, existen pocas evidencias de eficacia en otras situaciones clínicas. En la colitis ulcerosa (CU) en concreto hay algunos estudios que sugieren una posible eficacia, pero son de calidad muy variable e incluyen grupos muy heterogéneos de pacientes³⁶⁻³⁸. En un trabajo retrospectivo de una amplia serie de pacientes tratados con MTX, no parecía haber diferencias entre EC y CU, observándose respuestas clínicas hasta en dos tercios de pacientes refractarios a tiopurinas, lo que indirectamente sugiere que el fármaco también es eficaz en la CU³⁹. Así, en una serie reciente del grupo joven de GETECCU se observó una respuesta clínica que se consideró adecuada (situación de remisión sin recibir esteroides) en un 45% de los pacientes, aunque solo un tercio de ellos mantenían la remisión sin esteroides 24 meses después⁴⁰. En otra serie retrospectiva reciente, el MTX permitió retirar los corticoides en un tercio de los pacientes corticodependientes⁴¹. Todos estos datos en conjunto⁴², sugieren que MTX podría ser útil en un subgrupo de pacientes con CU, pero no nos permiten ser concluyentes en cuanto a su posición en el algoritmo terapéutico. En estos momentos hay en marcha dos ensayos clínicos, uno en Europa (METEOR) comparando placebo con metotrexato en pacientes con CU corticodependiente, y otro en EE. UU. (MERIT) para evaluar la eficacia en fase aguda del MTX para inducir la remisión. No se dispone de ningún dato de ninguno de los dos estudios por el momento.

La combinación de MTX con infliximab no aumentó la eficacia en el único estudio controlado disponible, aunque el uso concomitante de corticoides no hace sino contribuir a la dificultad en la interpretación de este estudio⁴³. Sin embargo, sí que existen evidencias de su efecto en reducir la inmunogenicidad de los anti-TNF, de forma similar

a las tiopurinas⁴⁴. Se dispone de muy pocas comparaciones con las tiopurinas: en algunos estudios se ha mostrado claramente inferior a las tiopurinas cuando se administra solo⁴⁵, y en otros cuando se combina con agentes anti-TNF⁴⁶. En otro pequeño estudio, el MTX fue claramente inferior a las tiopurinas en la cicatrización de la mucosa⁴⁷. Todos estos estudios en conjunto sugerirían que el MTX es inferior a las tiopurinas, pero no podemos extraer conclusiones definitivas porque no son estudios diseñados para esta comparación⁴⁸, por lo que su tamaño muestral no es el adecuado para evitar la gran cantidad de sesgos. En realidad, en el único ensayo controlado disponible, que se realizó en pacientes en los que se obtuvo la remisión con corticoides, MTX fue similar a azatioprina en eficacia definida como el mantenimiento de la remisión durante 6 meses, y tolerancia, definida como la frecuencia y gravedad de efectos adversos. Además, el tiempo de latencia hasta la respuesta fue similar con ambos tipos de fármacos⁴⁹. Los resultados de este estudio indican que como mínimo deberíamos considerar el MTX cuando por cualquier razón no podemos utilizar tiopurinas. Otro punto interesante a considerar, es que el MTX puede ser eficaz incluso en algunos pacientes sin respuesta previa a tiopurinas, por lo que no deberíamos hablar en general de fallo de inmunosupresores si no se ha probado el MTX en el paciente³⁹. La experiencia en EC es pequeña, pero en algunos estudios hay datos que sugieren que podría ser de utilidad en algunos de estos pacientes, tanto solo⁵⁰ como asociado a biológicos (infliximab)^{51,52}.

Toxicidad

En términos generales la tolerancia al MTX en el contexto de las EII es buena⁵³ y no debería constituir una limitación importante para su uso en la mayoría de los pacientes. La mielotoxicidad y la mucositis, comunes con su uso oncológico y probablemente en relación con su efecto antifólico, son mucho menos frecuentes a las dosis que se usan en las enfermedades inmunológicas. No obstante no solo ocurren sino que la mielotoxicidad puede ser un factor limitante en su uso en las EII aproximadamente en un 5% de los casos^{8,54}. En general, la toxicidad del MTX usado a largo plazo a las dosis estándar en la AR no es muy elevada, con una buena tolerancia en la gran mayoría de los pacientes⁵⁵. El MTX se asocia, indudablemente, a toxicidad pulmonar pero esta es poco frecuente⁵⁶, y suele ser reversible si se retira el fármaco y se trata con corticoides⁵⁷. La mayor preocupación en el caso de las EII se sitúa en el riesgo descrito en otras entidades como en la psoriasis^{58,59}: la hepatotoxicidad, particularmente fibrosis y cirrosis que podría estar ligada a su mecanismo de acción¹². Sin embargo, en la AR se ha observado una tasa muy baja de hepatotoxicidad⁵⁵, y directamente en las EII una dosis acumulada media de más de 2,5 gramos de MTX solo se asoció a un grado leve de fibrosis en uno de veinte pacientes estudiados por biopsia⁶⁰. De hecho datos indirectos muy recientes sugieren que la hepatotoxicidad grave por MTX es realmente rara⁶¹. En las EII disponemos de un metaanálisis reciente, en el que si se medía la hepatotoxicidad por la hipertransaminasemia (>x2 el valor normal), su incidencia era de 0,9 pacientes/mes, con una tasa de retirada del tratamiento de 0,8 pacientes/mes⁶². Además, muchas de las anomalías son

transitorias incluso manteniendo el fármaco, y cuando se lleva a cabo una biopsia es poco frecuente la presencia de fibrosis, y extremadamente infrecuente fibrosis avanzada (grados III o IV de Roeningk)⁶³. Los datos de seguimiento con elastografía también muestran una frecuencia baja de toxicidad a largo plazo⁶⁴. Un análisis de la experiencia pediátrica, sin embargo, señala una probabilidad mucho mayor de desarrollo de hepatotoxicidad, que se encuentra en uno de cada 10 pacientes, lo que con cierta frecuencia llevó a una disminución de la dosis (6%) o a una retirada del fármaco (4,5%)⁶⁵. Es posible que estas diferencias se deban a la edad, pero también al tipo de pacientes incluido, así como a los fármacos concomitantes. Las náuseas son un factor limitante frecuente, aunque en condiciones de ensayo controlado pueden ser igual de frecuentes en el grupo placebo⁴³, lo que hace difícil atribuir este síntoma al MTX, máxime en el contexto de una enfermedad intestinal con otros tratamientos simultáneos²¹. El MTX es teratógeno y puede causar aborto, por lo que está formalmente contraindicado en el embarazo, y si se busca la concepción debe suspenderse 3 a 6 meses antes, en ambos sexos⁶⁶. El riesgo de tumores no está bien estudiado, no obstante en AR en un amplio estudio observacional canadiense no se encontró asociación de MTX con tumores, ni específicamente con linfomas⁶⁷; lo que se corroboró en una revisión sistemática⁵⁵. Sin embargo, en una revisión sistemática en psoriasis, tanto la incidencia de melanoma como de tumores cutáneos no melanoma, estaba aumentada en el grupo tratado con MTX⁶⁸. Los datos en las EII son, simplemente, insuficientes para extraer ninguna conclusión, por lo que se suele extrapolar de lo conocido en otras entidades^{69,70}.

Posición en el algoritmo terapéutico^{45,71-73}

Aunque podría plantearse su uso como primer inmunosupresor desde un punto de vista teórico⁹, en la práctica la mayoría de los clínicos utilizan de forma preferente las tiopurinas⁷⁴. El MTX se suele reservar para los casos en los que las tiopurinas se acompañan de efectos adversos que obligan a su retirada o cuando son ineficaces, siendo mucho más común su uso en la EC que en la CU. Algunos autores sugieren que el MTX podría ser el inmunosupresor a preferir si el paciente no ha tenido una primoinfección por virus de Epstein-Barr (IgG frente a virus de Epstein Barr negativa) o si hay antecedentes de linfoma, basándose en la suposición de que el riesgo de linfoma sería menor que con tiopurinas. Sin embargo, solo hay datos indirectos para esta argumentación. Aunque no se ha demostrado, como en la AR, un aumento de eficacia con la combinación con anti-TNF, sí que su coadministración disminuye la inmunogenicidad⁴⁴, y puede ayudar a recuperar una respuesta en casos de fallo secundario del biológico⁷⁵, por lo que su uso concomitante con anti-TNF parece estar justificado.

Posología, duración del tratamiento, estudios previos y seguimiento

Dosificación⁷⁶

En la fase de inducción parece adecuada una pauta de 25 mg. semanales, parenterales, habitualmente por vía subcutánea. Es posible que dosis mayores, de hasta 40 mg

semanales, puedan ser útiles pero no hay evidencia directa publicada en las EII, como sí la hay en la AR⁷⁷. Esta dosis se mantendrá durante al menos 16 semanas, momento en el que se evaluará la respuesta²¹. En la fase de mantenimiento, y de acuerdo con los resultados del ensayo controlado del grupo de Feagan, se suele recomendar una pauta de 15 mg semanales²². Sin embargo, esta dosificación se asocia a una frecuencia muy elevada de pérdida de respuesta²⁶, y probablemente sería razonable mantener la dosis de 25 mg semanales durante al menos un año, como se ha hecho en algunos estudios, habiendo sido bien tolerada durante al menos 50 semanas⁴³. Se prefiere la vía parenteral no solo porque sea la que se ha estudiado en la EC, sino porque probablemente sea la mejor incluso en la AR⁷⁸, desde luego en cuanto a biodisponibilidad⁷⁹ y tolerancia, y tal vez en cuanto a eficacia. En la EC, desde un punto de vista teórico, cabría esperar más problemas de biodisponibilidad dada la presencia de enfermedad intestinal, aunque podría ser suficiente en algunos casos^{24,76,80}.

Precauciones previas

Se revisará el calendario vacunal del paciente, y si es posible se pondrá al día antes y durante el tratamiento. No hay pruebas de que el MTX por sí mismo aumente los riesgos de infecciones graves en los pacientes con EII, pero es bastante frecuente que se administre junto con otros inmunosupresores como esteroides o anti-TNF, por lo que lo recomendable es seguir las precauciones generales recomendadas⁸¹. Parece razonable excluir una hepatopatía previa, realizando analítica, serología de virus de la hepatitis B y C, y en casos seleccionados una ecografía hepática para excluir esteatosis. La obesidad, la esteatohepatitis, el abuso de alcohol y la diabetes mellitus probablemente aumenten el riesgo de hepatotoxicidad, y son contraindicaciones relativas para el uso de MTX. Es recomendable disponer de una radiografía de tórax basal, no solo para excluir patología sino también para servir como referencia en el caso de duda de aparición de toxicidad pulmonar posteriormente. En la información al paciente se debe hacer alusión específica al potencial teratogénico del fármaco. Parece razonable recomendar evitar la ingesta de alcohol y tratar de evitar la obesidad. Se debe insistir en la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos eficaces.

Administración oral

Dada la biodisponibilidad variable, la mayor frecuencia de náuseas, y que la evidencia se ha obtenido mayoritariamente con la vía parenteral, se recomienda no utilizar la vía oral²⁴. De hecho, la vía parenteral es más eficaz incluso en la AR⁷⁷. Sin embargo, en situación estable, si el paciente lo prefiere, puede intentarse la administración oral, que en algunos estudios observacionales se ha mostrado eficaz, probablemente porque la biodisponibilidad es suficiente en algunos casos^{24,80}.

Ácido fólico

El MTX es un agente antifólico, y para prevenir deficiencias y disminuir en parte sus efectos adversos se debe administrar

ácido fólico (una dosis semanal de 5 mg es suficiente): de hecho los efectos adversos gastrointestinales son más frecuentes en los estudios en los que no se administra ácido fólico, lo que se ha confirmado en varias revisiones sistemáticas, además de que en algún estudio se han reducido los efectos sobre la biología hepática^{77,82-84}.

Ondansetrón

La administración simultánea de ondansetrón demostró una recuperación de la tolerancia en un estudio en niños⁸⁵. Si las náuseas son el principal inconveniente, cabría probar su utilidad en casos concretos. Es probable que el uso de otros antieméticos pueda ser también eficaz, pero no disponemos de evidencia directa para justificarlo.

Duración del tratamiento

En principio, el tratamiento de mantenimiento es indefinido, y solo estará limitado por la toxicidad o por la pérdida de eficacia.

Seguimiento

Necesariamente las recomendaciones en este punto son arbitrarias, ante la falta de estudios controlados a largo plazo. En los primeros tres meses se llevará a cabo una analítica mensual, y si el fármaco es bien tolerado se pasará a un control cada 3 meses durante 2 años, y posteriormente el control se podrá hacer cada 4 a 6 meses. Como la correlación entre las alteraciones analíticas y la presencia de lesiones hepáticas es muy pobre^{63,86}, si se dispone de elastografía parece razonable llevarla a cabo con periodicidad, en caso de tratamientos prolongados, tal vez cada dos años a partir de los 5 primeros; realizándose una biopsia solo en el caso de que la elastografía y/o los datos analíticos lo aconsejen⁶⁴. No se llevarán a cabo radiografías de tórax por control rutinario, pero sí si aparece sintomatología. Probablemente, el seguimiento en la consulta de enfermería de la Unidad de EI ayude a mejorar la eficacia también de esta alternativa terapéutica, como sugieren algunas experiencias publicadas⁸⁷.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Chan ES, Cronstein BN. Methotrexate-how does it really work? *Nature reviews Rheumatology*. 2010;6:175-8.
- Chan ES, Cronstein BN. Mechanisms of action of methotrexate. *Bulletin of the Hospital for Joint Disease*. 2013;71 Suppl 1:S5-8.
- 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.
- Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M, Solomon DH, Hernan MA, Ridker PM, et al. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2011;108:1362-70.
- Emery P, Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet*. 2008;372:375-82.
- Ruderman EM. The role of concomitant methotrexate in biologic therapy for rheumatoid arthritis. *Bulletin of the Hospital for Joint Disease*. 2013;71 Suppl 1:S29-32.
- 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.
- Saibeni S, Bollani S, Losco A, Michielan A, Sostegni R, Devani M, et al. The use of methotrexate for treatment of inflammatory bowel disease in clinical practice. *Dig Liver Dis*. 2012;44:123-7.
- Fraser AG. Methotrexate: first-line or second-line immunomodulator? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15:225-31.
- Miheller P, Kiss LS, Mandel M, Lakatos PL. Methotrexate: should we start using it in clinical practice? *Curr Durg Targets*. 2013;14:1480-9.
- Van der Heijden JW, Dijkman BA, Scheper RJ, Jansen G. Drug insight: resistance to methotrexate and other disease-modifying antirheumatic drugs-from bench to bedside. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;3:26-34.
- Chan ES, Fernandez P, Merchant AA, Montesinos MC, Trzaska S, Desai A, et al. Adenosine A2A receptors in diffuse dermal fibrosis: pathogenic role in human dermal fibroblasts and in a murine model of scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2632-42.
- Peng Z, Fernandez P, Wilder T, Yee H, Chiriboga L, Chan ES, et al. Ecto-5'-nucleotidase (CD73)-mediated extracellular adenosine production plays a critical role in hepatic fibrosis. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2008;27:821-4.
- Chiang DJ, Roychowdhury S, Bush K, McMullen MR, Pisano S, Niese K, et al. Adenosine 2A receptor antagonist prevented and reversed liver fibrosis in a mouse model of ethanol-exacerbated liver fibrosis. *PLoS one*. 2013;8:e69114.
- Aslibekyan S, Brown EE, Reynolds RJ, Redden DT, Morgan S, Baggott JE, et al. Genetic variants associated with methotrexate efficacy and toxicity in early rheumatoid arthritis: results from the treatment of early aggressive rheumatoid arthritis trial. *Pharmacogenomics J*. 2014;14:48-53.
- Cobb J, Cule E, Moncrieffe H, Hinks A, Ursu S, Patrick F, et al. Genome-wide data reveal novel genes for methotrexate response in a large cohort of juvenile idiopathic arthritis cases. *Pharmacogenomics J*. 2014;14:356-64.
- Mena JP, Salazar-Paramo M, Gonzalez-Lopez L, Gamez-Nava JI, Sandoval-Ramirez L, Sanchez JD, et al. Polymorphisms C677T and A1298C in the MTHFR gene in Mexican patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate: implication with elevation of transaminases. *Pharmacogenomics J*. 2011;11:287-91.
- Mosli MH, Sandborn WJ, Kim RB, Khanna R, Al-Judaibi B, Feagan BG. Toward a personalized medicine approach to the management of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:994-1004.
- McDonald JW, Tsoulis DJ, Macdonald JK, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD003459.
- McDonald JW, Wang Y, Tsoulis DJ, Macdonald JK, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;8:CD003459.
- 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 Eng J Med*. 1995;332:292-7.
- Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, 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.
23. Patel V, Wang Y, MacDonald JK, McDonald JW, Chande N. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;8:CD006884.
 24. Parker R, Dixit A, Fraser A, Creed TJ, Probert CS. Clinical experience of methotrexate in Crohn's disease: response, safety and monitoring of treatment. *Postgrad Med J.* 2010;86:208–11.
 25. Gonzalez-Lama Y, Taxonera C, Lopez-Sanroman A, Perez-Calle JL, Bermejo F, Pajares R, et al. Methotrexate in inflammatory bowel disease: a multicenter retrospective study focused on long-term efficacy and safety. The Madrid experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012;24:1086–91.
 26. Soares NC, Hamlin PJ, Greer DP, Warren L, Clark T, Ford AC. Efficacy and tolerability of methotrexate therapy for refractory Crohn's disease: a large single-centre experience. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35:284–91.
 27. Domenech E, Manosa M, Navarro M, Masnou H, Garcia-Planella E, Zabana Y, et al. Long-term methotrexate for Crohn's disease: safety and efficacy in clinical practice. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42:395–9.
 28. Seinen ML, Ponsioen CY, de Boer NK, Oldenburg B, Bouma G, Mulder CJ, et al. Sustained clinical benefit and tolerability of methotrexate monotherapy after thiopurine therapy in patients with Crohn's disease. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice. Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:667–72.
 29. Mañosa M, Naves JE, Leal C, Cabré E, Moreno V, Lorenzo-Zúñiga V, et al. Does methotrexate induce mucosal healing in Crohn's disease? *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16:377–8.
 30. Willot S, Noble A, Deslandres C. Methotrexate in the treatment of inflammatory bowel disease: an 8-year retrospective study in a Canadian pediatric IBD center. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:2521–6.
 31. Weiss B, Lerner A, Shapiro R, Broide E, Levine A, Fradkin A, et al. Methotrexate treatment in pediatric Crohn disease patients intolerant or resistant to purine analogues. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;48:526–30.
 32. Boyle B, Mackner L, Ross C, Moses J, Kumar S, Crandall W. A single-center experience with methotrexate after thiopurine therapy in pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51:714–7.
 33. Sunseri W, Hyams JS, Lerer T, Mack DR, Griffiths AM, Oley AR, et al. Retrospective cohort study of methotrexate use in the treatment of pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20:1341–5.
 34. Oren R, Moshkowitz M, Odes S, Becker S, Keter D, Pomeranz I, et al. Methotrexate in chronic active Crohn's disease: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:2203–9.
 35. 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. *Hepato-gastroenterology.* 1999;46:1724–9.
 36. 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.
 37. Mate-Jimenez J, Hermida C, Cantero-Perona J, Mreno-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.
 38. Cummings JR, Herrlinger KR, Travis SP, Gorard DA, McIntyre AS, Jewell DP. Oral methotrexate in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21:385–9.
 39. Wahed M, Louis-Auguste JR, Baxter LM, Limdi JK, McCartney SA, Lindsay JO, et al. Efficacy of methotrexate in Crohn's disease and ulcerative colitis patients unresponsive or intolerant to azathioprine/mercaptopurine. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30:614–20.
 40. Mañosa M, Garcia V, Castro L, Garcia-Bosch O, Chaparro M, Barreiro-de Acosta M, et al. Methotrexate in ulcerative colitis: a Spanish multicentric study on clinical use and efficacy. *J Crohns Colitis.* 2011;5:397–401.
 41. Khan N, Abbas AM, Moehlen M, Balart L. Methotrexate in ulcerative colitis: a nationwide retrospective cohort from the Veterans Affairs Health Care System. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:1379–83.
 42. Chande N, Wang Y, MacDonald JK, McDonald JW. Methotrexate for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;8:CD006618.
 43. Feagan BG, McDonald JW, Panaccione R, Enns RA, Bernstein CN, Ponich TP, et al. Methotrexate in combination with infliximab is no more effective than infliximab alone in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2014;146:681–780.
 44. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, D'Haens G, Rutgeerts P. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut.* 2007;56:1226–31.
 45. Dassopoulos T, Sultan S, Falck-Ytter YT, Inadomi JM, Hanauer SB. American Gastroenterological Association Institute technical review on the use of thiopurines, methotrexate, and anti-TNF-alpha biologic drugs for the induction and maintenance of remission in inflammatory Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2013;145:1464–78, e1-5.
 46. Sokol H, Seksik P, Carrat F, Nion-Larmurier I, Vienne A, Beaugerie L, et al. Usefulness of co-treatment with immunomodulators in patients with inflammatory bowel disease treated with scheduled infliximab maintenance therapy. *Gut.* 2010;59:1363–8.
 47. Laharie D, Reffet A, Belleanne G, Chabrun E, Subtil C, Razaire S, et al. Mucosal healing with methotrexate in Crohn's disease: a prospective comparative study with azathioprine and infliximab. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:714–21.
 48. Narula N, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Combination therapy with methotrexate in inflammatory bowel disease: time to COMMIT? *Gastroenterology.* 2014;146:608–11.
 49. Ardizzone S, Bollani S, Manzionna G, Imbesi V, Colombo E, Bianchi Porro G. Comparison between methotrexate and azathioprine in the treatment of chronic active Crohn's disease: a randomised, investigator-blind study. *Dig Liver Dis.* 2003;35:619–27.
 50. Mahadevan U, Marion JF, Present DH. Fistula response to methotrexate in Crohn's disease: a case series. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18:1003–8.
 51. Schroder O, Blumenstein I, Schulte-Bockholt A, Stein J. Combining infliximab and methotrexate in fistulizing Crohn's disease resistant or intolerant to azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19:295–301.
 52. Roumeguere P, Bouchard D, Pigot F, Castinel A, Juguet F, Gaye D, et al. Combined approach with infliximab, surgery, and methotrexate in severe fistulizing anorectal Crohn's disease: results from a prospective study. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:69–76.
 53. Chande N, Abdelgadir I, Gregor J. The safety and tolerability of methotrexate for treating patients with Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45:599–601.
 54. Albrecht K, Muller-Ladner U. Side effects and management of side effects of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28 5 Suppl 61:595–101.
 55. 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.
 56. 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 Rheum.* 2014;66:803–12.
57. D'Andrea N, Triolo L, Margagnoni G, Aratari A, Sanguinetti CM. Methotrexate-induced pneumonitis in Crohn's disease Case report and review of the literature. *Multidiscip Respir Med.* 2010;5:312–9.
 58. Montaudie H, Sbidian E, Paul C, Maza A, Gallini A, Aractingi S, et al. Methotrexate in psoriasis: a systematic review of treatment modalities, incidence, risk factors and monitoring of liver toxicity. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. JEADV.* 2011;25 Suppl 2:12–8.
 59. Maybury CM, Jabbar-Lopez ZK, Wong T, Dhillon AP, Barker JN, Smith CH. Methotrexate and liver fibrosis in people with psoriasis: A systematic review of observational studies. *Br J Dermatol.* 2014.
 60. 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.
 61. Dawwas MF, Aithal GP. End-stage methotrexate-related liver disease is rare and associated with features of the metabolic syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014.
 62. Khan N, Abbas AM, Whang N, Balart LA, Bazzano LA, Kelly TN. Incidence of liver toxicity in inflammatory bowel disease patients treated with methotrexate: a meta-analysis of clinical trials. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18:359–67.
 63. Fournier MR, Klein J, Minuk GY, Bernstein CN. Changes in liver biochemistry during methotrexate use for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:1620–6.
 64. Barbero-Villares A, Mendoza Jimenez-Ridruejo J, Taxonera C, Lopez-Sanroman A, Pajares R, Bermejo F, et al. Evaluation of liver fibrosis by transient elastography (Fibroscan(R)) in patients with inflammatory bowel disease treated with methotrexate: a multicentric trial. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47:575–9.
 65. Valentino PL, Church PC, Shah PS, Beyene J, Griffiths AM, Feldman BM, et al. Hepatotoxicity caused by methotrexate therapy in children with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20:47–59.
 66. Martinez Lopez JA, Loza E, Carmona L. Systematic review on the safety of methotrexate in rheumatoid arthritis regarding the reproductive system (fertility, pregnancy, and breastfeeding). *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27:678–84.
 67. Buchbinder R, Barber M, Heuzenroeder L, Wluka AE, Giles G, Hall S, et al. Incidence of melanoma and other malignancies among rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2008;59:794–9.
 68. Krathen MS, Gottlieb AB, Mease PJ. Pharmacologic immunomodulation and cutaneous malignancy in rheumatoid arthritis, psoriasis, and psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2010;37:2205–15.
 69. Beyaert R, Beaugerie L, Van Assche G, Brochez L, Renaud JC, Viguier M, et al. Cancer risk in immune-mediated inflammatory diseases (IMID). *Mol Cancer.* 2013;12:98.
 70. Beaugerie L. Inflammatory bowel disease therapies and cancer risk: where are we and where are we going? *Gut.* 2012;61:476–83.
 71. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis.* 2012;6:991–1030.
 72. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lemann M, Soderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis.* 2010;4:28–62.
 73. Ravikumara M, Hinsberger A, Spray CH. Role of methotrexate in the management of Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;44:427–30.
 74. Dulai PS, Siegel CA, Colombel JF, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Systematic review: monotherapy with antitumour necrosis factor alpha agents versus combination therapy with an immunosuppressive for IBD. *Gut.* 2014.
 75. Ben-Horin S, Waterman M, Kopylov U, Yavzori M, Picard O, Fudim E, et al. Addition of an immunomodulator to infliximab therapy eliminates antidrug antibodies in serum and restores clinical response of patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:444–7.
 76. Khan ZA, Tripathi R, Mishra B. Methotrexate: a detailed review on drug delivery and clinical aspects. *Expert Opin Drug Deliv.* 2012;9:151–69.
 77. Mouterde G, Baillet A, Gaujoux-Viala C, Cantagrel A, Wendling D, Le Loet X, et al. Optimizing methotrexate therapy in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Joint Bone Spine.* 2011;78:587–92.
 78. Yazici Y, Bata Y. Parenteral methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Bull Hosp Jt Dis.* 2013;71 Suppl 1: 46–8.
 79. Wilson A, Patel V, Chande N, Ponich T, Urquhart B, Asher L, et al. Pharmacokinetic profiles for oral and subcutaneous methotrexate in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37:340–5.
 80. Stephens MC, Baldassano RN, York A, Widemann B, Pitney AC, Jayaprakash N, et al. The bioavailability of oral methotrexate in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40:445–9.
 81. Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2014;8: 443–68.
 82. Ortiz Z, Shea B, Suarez-Almazor ME, Moher D, Wells GA, Tugwell P. The efficacy of folic acid and folinic acid in reducing methotrexate gastrointestinal toxicity in rheumatoid arthritis. A metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol.* 1998;25:36–43.
 83. van Ede AE, Laan RF, Rood MJ, Huizinga TW, van de Laar MA, van Denderen CJ, et al. Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1515–24.
 84. Morgan SL, Baggott JE. Folate supplementation during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28 5 Suppl 61:S102–9.
 85. Kempinska A, Benchimol EI, Mack A, Barkey J, Boland M, Mack DR. Short-course ondansetron for the prevention of methotrexate-induced nausea in children with Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;53:389–93.
 86. Maybury CM, Samarasekera E, Douiri A, Barker JN, Smith CH. Diagnostic accuracy of noninvasive markers of liver fibrosis in patients with psoriasis taking methotrexate: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2014;170: 1237–47.
 87. Garrick V, Atwal P, Barclay AR, McGrogan P, Russell RK. Successful implementation of a nurse-led teaching programme to independently administer subcutaneous methotrexate in the community setting to children with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29:90–6.